

Генетические, морфологические и функциональные особенности триптазы человека

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-2-4-14>

УДК 612.017.1:577.156.3:575.191:572.7]-053.2

Дата поступления: 01.11.2024

Дата принятия: 02.04.2025

Дата публикации: 17.06.2025



Тарасова Н. Е., Лебеденко А. А., Семерник О. Е., Добаева Н. В., Скосарь В. О., Хейгетян Н. Ю., Кривохлябов И. П., Шкильнюк С. П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, Россия

Тарасова Наталья Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-1387-7760, e-mail: nataly-alex@mail.ru.

Лебеденко Александр Анатольевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-4525-1500, e-mail: leb.rost@rambler.ru.

Семерник Ольга Евгеньевна — д. м. н., доцент кафедры детских болезней № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-3769-8014, e-mail: semernick@mail.ru.

Добаева Наталья Михайловна — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-6113-9776, mail: dodaeva_nm@rostgmu.ru.

Скосарь Виктория Олеговна — врач клинико-лабораторной диагностики, ГБУРО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД», ORCID ID: 0009-0009-1324-2635.

Хейгетян Нина Юрьевна — ассистент кафедры общей и клинической биохимии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0000-8152-7151.

Кривохлябов Илья Петрович — к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 000-0003-2286-3969, e-mail: krivokhliabov_ip@rostgmu.ru.

Шкильнюк Степан Петрович — студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0001-6010-7526, e-mail: stepanshkilnuk@gmail.com.

Аннотация

Актуальность. Триптаза, фермент тучных клеток, играет значимую роль в диагностике и патогенезе аллергических и воспалительных заболеваний. Базовый уровень триптазы в сыворотке используется как индикатор для диагностики заболеваний, сопровождающихся активацией тучных клеток, которые могут сопровождаться тяжелыми аллергическими реакциями и анафилаксией. Изучение изоформ триптазы, их структурных и функциональных вариаций, помогает понять генетическую предрасположенность и механизмы воспалительных заболеваний, таких как бронхиальная астма и хроническое воспаление.

Материалы и методы. Проведено детальное исследование структуры и функций различных изоформ триптазы. Изучены биохимические особенности различных изоформ триптазы человека. Анализ включал изучение генов TPSAB1, TPSB2, TPSG1 и TPSD1, кодирующих разные формы триптазы, а также оценку их активности. Изучена секреция триптазы, а также факторы, влияющие на ее секрецию.

Результаты. Триптаза, фермент тучных клеток, представлена четырьмя основными изоформами — α , β , γ и δ . Среди них α - и β -триптазы являются секретлируемыми, при этом β -триптаза обладает наибольшей каталитической активностью, тогда как α -триптаза имеет низкую ферментативную активность. Гетеротетрамеры α/β обладают уникальной активностью по сравнению с гомотетрамерами β , задействуя молекулы-мишени, неактивные для β -гомотетрамеров, что оказывает влияние на активность тучных клеток. Гены триптазы расположены на хромосоме 16 и имеют высокую степень гомологии. Важные гены TPSAB1 и TPSB2 кодируют активные формы, а увеличение числа копий TPSAB1 приводит к повышению базальных уровней триптазы, увеличивая риск развития аллергических реакций. Триптаза играет роль в воспалительных и аллергических процессах, в том числе в дегрануляции тучных клеток, влияя на сосудистую проницаемость и привлечение лейкоцитов.

Заключение. Собранные данные о секреции и функциях триптазы, продуцируемой тучными клетками, позволяют считать ее многофункциональным медиатором, воздействующим посредством специфических молекулярных и клеточных механизмов. Триптаза играет важную роль в патогенезе воспалительных процессов и аллергических реакций в разнообразных

Для корреспонденции:

Тарасова Наталья Евгеньевна, доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Адрес: 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: nataly-alex@mail.ru.

For correspondence:

Natalia Evgenievna Tarasova, Associate Professor, Department of Propae-
deutics of Children's Diseases, Rostov State Medical University

Address: 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

E-mail: nataly-alex@mail.ru.

органах и системах, включая респираторную систему и кожу. Понимание биохимических характеристик и генетических особенностей изоформ триптазы открывает возможности для разработки новых методов диагностики и лечения аллергических заболеваний с высокой социальной значимостью.

Ключевые слова: триптаза, тучные клетки, секреция, фермент, маркер

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тарасова Н. Е., Лебеденко А. А., Семерник О. Е., Добаева Н. В., Скосарь В. О., Хейгетян Н. Ю., Кривохлябов И. П., Шкильнюк С. П. Генетические, морфологические и функциональные особенности триптазы человека. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (2): 4–14. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-2-4-14>

Genetic, morphological and functional characteristics of human tryptase

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-2-4-14>

Date of receipt: 01.11.2024

Date of acceptance: 02.04.2025

Date of publication: 17.06.2025

Nataliya E. Tarasova, Aleksandr A. Lebedenko, Olga E. Semernik, Natalya V. Dobaeva, Viktoriya O. Skosar, Nina U. Haygetyan, Ilya P. Krivokhlyabov, Stepan P. Shkilnyuk

Rostov state medical university, 29 Nakhichevansky Lane, 344022, Rostov-on-Don, Russia

Natalia Evgenievna Tarasova — Cand. Sci., Associate Professor of Department of Propaedeutics Children's Diseases, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID: 0000-0003-1387-7760, e-mail: nataly-alex@mail.ru.

Alexander Anatolyevich Lebedenko — Dr. Sci., Professor, head of Department of Children's Diseases № 2 of Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID: 0000-0003-4525-1500, e-mail: leb.rost@rambler.ru.

Olga Evgenievna Semernik — Dr. Sci., Associate Professor of Department of Children's Diseases № 2, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID: 0000-0002-3769-8014, e-mail: semernick@mail.ru.

Natalia Mikhailovna Dobaeva — Cand. Sci., Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Biochemistry № 2, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID: 0000-0001-6113-9776, e-mail: dobaeva_nm@rostgmu.ru.

Viktoriya Olegovna Skosar — Clinical Laboratory Diagnostics Physician, State Budgetary Institution of the Rostov Region «Center for AIDS Prevention and Control», ORCID ID: 0009-0009-1324-2635.

Nina Yuryevna Haygetyan — Assistant of Department of General and Clinical Biochemistry No. 2, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID: 0009-0000-8152-7151.

Ilya Petrovich Krivokhlyabov — Cand. Sci., Associate Professor, Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID: 000-0003-2286-3969, e-mail: krivokhlyabov_ip@rostgmu.ru.

Stepan Petrovich Shkilnyuk — student of the Pediatric Faculty of the Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID: 0009-0001-6010-7526, e-mail: stepanshkilnuk@gmail.com.

Abstract

Introduction. Tryptase, a mast cell-derived protease, plays a significant role in the diagnosis and pathogenesis of allergic and inflammatory diseases. The baseline serum tryptase level is used as a biomarker for the diagnosis of conditions associated with mast cell activation, which may be accompanied by severe allergic reactions and anaphylaxis. Studying tryptase isoforms, along with their structural and functional variations, aids in understanding genetic predisposition and the mechanisms underlying inflammatory diseases such as bronchial asthma and chronic inflammation.

Materials and Methods. A detailed investigation of the structure and function of various tryptase isoforms was conducted. Biochemical properties human tryptase isoforms were examined. The analysis included the study of the genes TPSAB1, TPSB2, TPSG1, and TPSD1, which encode different forms of tryptase, and the assessment of their activity. Tryptase secretion has been investigated, along with various factors influencing its release.

Results. Tryptase, a mast cell-derived enzyme, is represented by four major isoforms— α , β , γ , and δ . Among the secreted isoforms, α - and β -tryptases are the most prominent, β -tryptase exhibits the highest catalytic activity, whereas α -tryptase demonstrates limited enzymatic function. The tryptase genes are located on chromosome 16 and show a high degree of homology. Key genes TPSAB1 and TPSB2 encode active forms of tryptase, and an increased number of TPSAB1 copies leads to elevated baseline tryptase levels, heightening the risk of allergic reactions. Tryptase plays a role in inflammatory and allergic processes, including mast cell degranulation, affecting vascular permeability and leukocyte recruitment.

Conclusion. The collected data on the secretion and functions of tryptase produced by mast cells suggest that it can be regarded as a multifunctional mediator, acting through specific molecular and cellular mechanisms. Tryptase is critically involved in the pathogenesis of inflammatory processes and allergic responses across multiple organs and systems, including the respiratory tract and the skin. Understanding the biochemical characteristics and genetic features of tryptase isoforms opens new opportunities for the development of diagnostic and therapeutic approaches for high-impact allergic diseases.

Keywords: tryptase, mast cells, secretion, enzyme, marker

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Tarasova N. E., Lebedenko A.A., Semernik O. E., Dobaeva N. V., Skosar V. O., Haygetyan N. U., Krivokhlyabov I. P., Shkilnyuk S. P. Genetic, morphological and functional characteristics of human tryptase. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (2): 4–14. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-2-4-14>

ВВЕДЕНИЕ

Триптазы принадлежат к семейству сериновых протеаз тучных клеток. У здоровых людей исходные уровни триптазы в сыворотке крови стабильны. Исходная концентрация триптазы в сыворотке крови является важным диагностическим маркером, поскольку ее повышение может указывать на наличие заболеваний, связанных с нарушением функции тучных клеток, и повышать риск развития тяжелых аллергических реакций. Исследования показывают, что даже уровни триптазы, находящиеся в пределах нормальных значений, могут ассоциироваться с увеличением вероятности аллергических состояний. В острых случаях, таких как анафилаксия, уровни триптазы значительно повышаются, достигая пиковых значений. Поэтому крайне важно проводить последовательные пиковые и исходные измерения триптазы в сыворотке в острых ситуациях и особенно во время оценки анафилаксии [1].

Триптазы могут иметь разные генетические варианты, выполнять различные функции и по-разному участвовать в развитии заболеваний. Будущие исследования триптазы требуют совершенствования лабораторных методов, которые позволят более точно оценивать ее биологические функции, участие в патологических процессах и клиническое значение.

ИЗОФОРМЫ И СТРУКТУРА ТРИПТАЗЫ ЧЕЛОВЕКА

Триптазы человека состоят из четырех изоформ, включая секретируемые α - и β -триптазы, кодируемые генами *TPSAB1* и/или *TPSAB2*, δ -триптазу, кодируемую геном *TPSD1*, и закрепленную в мембране γ -триптазу, кодируемую геном *TPSG1* (таблица 1).

Человеческая δ -триптаза имеет С-концевое укорочение и лишена важных остатков, связывающих субстрат. Таким образом, человеческая δ -триптаза считается белком, не обладающим биологической активностью.

Триптаза, фермент тучных клеток, представлена четырьмя основными изоформами — α , β , γ и δ . Среди них α - и β -триптазы являются секретируемыми, при этом β -триптаза обладает наибольшей каталитической активностью, тогда как α -триптаза имеет низкую ферментативную активность. У большинства сериновых протеаз, включая β -триптазу, в положении 216 находится остаток глицина, необходимый для правильного функционирования активного центра. α -триптаза практически не обладает каталитической активностью, частично из-за замены аспарагиновой кислоты в этом положении. В α -триптазе это положение занято аспарагиновой кислотой, что снижает ее

Таблица 1. Биохимические особенности и форматы ферментов различных изоформ триптазы человека (таблица автора)

Table 1. Biochemical characteristics and enzyme formats of various human tryptase isoforms (author's table)

Изоформы триптазы	Ген	Активность	Белково-ферментный формат
α -триптаза	<i>TPSAB1</i>	неактивный	Неактивный промономер Неактивный гомотетрамер Активный гетеротетрамер α/β
β I-триптаза	<i>TPSAB1</i> или <i>TPSAB2</i>	триптический	Неактивный промономер и мономер Активный тетрамер
β II-триптаза	<i>TPSAB1</i> или <i>TPSAB2</i>	триптический	Неактивный промономер и мономер Активный тетрамер
β III-триптаза	<i>TPSAB2</i>	триптический	Неактивный промономер и мономер Активный тетрамер
γ -триптаза	<i>TPSG1</i>	триптический	Активный; с мембранным креплением
δ -триптаза	<i>TPSD1</i>	неактивный	Усеченный; вероятно, мономерный

каталитическую способность. Дополнительно замены аминокислот р.G216D и р.D189K вызывают изменения в сегменте 214–220, что приводит к частичному заполнению кармана S1, области активного центра, необходимой для связывания субстрата. Эти структурные особенности препятствуют доступу субстрата к активному центру, что объясняет низкую активность α -триптазы [2].

β -триптаза имеет три основные изоформы: β I-триптаза, β II-триптаза и β III-триптаза. Эти три изоформы β -триптазы имеют гомологию более 95% и аналогичную каталитическую активность. Среди β -триптаз около 23% людей европейского происхождения несут нонсенс-вариант β III-триптазы, возникающий в результате вставки одной пары оснований, что приводит к сдвигу рамки считывания и преждевременному стоп-кодону (β III FS). В случае экспрессии полученный белок будет иметь большое усечение на С-конце и не иметь активного сайта [3].

Соотношение активных аллелей β -триптазы по сравнению с неактивными (включая α -триптазы и β III FS-триптазу) определяет активность триптазы в гранулах тучных клеток. [2].

Генетическая основа частых и повторяющихся вариантов потери функции, которые привели к образованию α -триптазы, укороченной β III FS-триптазы и δ -триптазы в ходе эволюции человека, а также то, как активные и неактивные аллели триптазы влияют на заболевания человека и защиту хозяина, не полностью понятна в настоящее время [2]. α -триптаза не имеет функционального активного центра, не обладает какой-либо собственной каталитической активностью. Однако пары α -триптазы с β -триптазой образуют активные гетеротетрамеры α/β -триптазы.

Триптаза представляет собой тетрамерную трипсиноподобную протеазу со строго контролируемым механизмом сборки. Полноразмерные триптазы содержат пропептид на своем N-конце (зимоген протриптазы); расщепление пропептида катепсинами в гранулах тучных клеток, по-видимому, необходимо для активации триптазы [4]. Зрелые мономеры триптазы (с удаленными пропептидными последовательностями) образуют тетрамеры в секреторных гранулах тучных клеток, которые имеют кислую рН среду и обильные гепарингликозаминогликаны. Поскольку мономеры триптазы обладают незначительной каталитической активностью в физиологиче-

ских условиях, тетрамерные триптазы являются преобладающей ферментативно активной протеазой в гранулах тучных клеток. Образование тетрамера облегчается в условиях с низким рН и за счет связывания с гепариновым гликозаминогликаном. Структурный анализ зрелых триптаз показывает тороидальный, похожий на пончик тетрамер, включающий протомеры, которые контактируют со своими соседями как на больших, так и на малых интерфейсах. В этой тетрамерной форме каждый протомер триптазы служит кофактором для стабилизации соседней триптазы в каталитически активной конформации [5]. Хотя α -триптаза не обладает какой-либо внутренней каталитической активностью, промотор α -триптазы может стабилизировать и активировать соседнюю β -триптазу в гетеротетрамерном формате α/β -триптазы. Интересно, что гетеротетрамеры α/β -триптазы, как сообщается, обладают измененной каталитической активностью в отношении определенных субстратов, например рецепторов на поверхности клеток EMR2 и PAR2, по сравнению с гомотетрамерами β -триптазы. Кроме этого, триптаза может иметь уникальные эффекты при взаимодействии с соседними β -триптазами, чтобы регулировать общие каталитические конформации β -триптазы и/или доступность субстрата [6]. Взаимодействия между промоторами внутри триптаз стабилизируются гепарином, который отрицательно заряжен и связывается с большой положительно заряженной поверхностью, охватывающей обе маленькие поверхности раздела. Поскольку нет известных эндогенных ингибиторов тетрамерной триптазы, низкая концентрация внеклеточного гепарина в периферической циркуляции может служить естественным механизмом инактивации. Концентрационный градиент гепарина от высокой концентрации внутри клеток к низкой концентрации во внеклеточном пространстве способствует постепенному растворению активных тетрамеров триптазы, то есть ее превращению в неактивные формы [7]. Отличительной особенностью α -триптазы по сравнению с β -триптазой является способность активации вне зависимости от гепарина, а также при более низких значениях рН в недостаточно васкуляризуемых зонах, что имеет особое значение для тканей с хроническим воспалением или в патогенезе бронхиальной астмы [8].

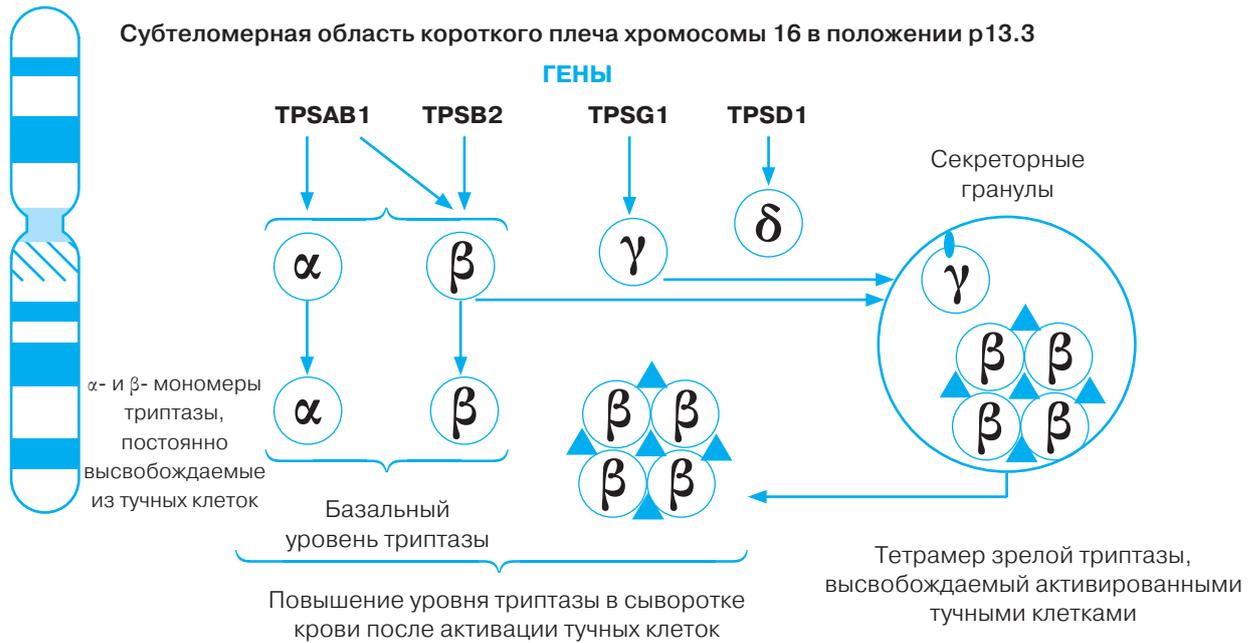


Рис. 1. Производство и внутриклеточный перенос человеческих α-, β- и γ-триптаз в тучных клетках (иллюстрация автора)

Fig. 1. Production and intracellular transport of human α-, β-, and γ-tryptases in mast cells (illustration by the author)

ГЕНЕТИКА ТРИПТАЗЫ ЧЕЛОВЕКА

Локус триптазы человека находится в субтеломерной области короткого плеча хромосомы 16 в положении p13.3. Все четыре известных гена, кодирующих триптазу (TPSG1, TPSB2, TPSAB1 и TPSD1) находятся в этом локусе [9, 10]. Как типично для субтеломерных областей, локус триптазы содержит большие сегменты гомологичных повторяющихся последовательностей, которые облегчают конверсию и репликацию генов. Считается, что триптазы человека развились в этой области посредством тандемной дупликации, что может помочь объяснить высокую степень гомологии между изоформами триптазы человека. Двумя наиболее изученными локусами являются TPSB2 и TPSAB1, которые кодируют биологически важные секретируемые изоформы триптазы, состоящие из α- и β-триптазы. В то время как TPSAB1 может кодировать либо α, либо β-триптазы, TPSB2 кодирует только β-триптазы (βI, βII или βIII-триптазу) [2].

Повышенный базальный уровень триптазы сыворотки, состоящий из секретируемых зимогенов α-про-триптазы и β-про-триптазы, наследуется аутосомно-доминантным образом у людей. Это увеличение базального уровня триптазы сыворотки является результатом репликаций

TPSAB1, которые кодируют α-триптазу, — генетический признак, известный как наследственная α-триптаземия. Однако увеличение базального уровня триптазы сыворотки намного превышает то, что можно было бы ожидать, основываясь исключительно на превышении количества копий. Было высказано предположение, что увеличение базального уровня триптазы сыворотки в основном является результатом сверхэкспрессии триптазы на аллеле, обеспечивающим репликацию, но это не доказано. Действительно, на сегодняшний день сообщалось о лицах, несущих до четырех дополнительных копий TPSAB1, и было показано, что базальный уровень триптазы сыворотки следует эффекту дозы гена, при этом каждая дополнительная репликация TPSAB1 увеличивает базальный уровень триптаз сыворотки примерно на 9,5 нг/мл [11, 12].

Также сообщалось о потере числа копий в локусе триптазы, но неясно, существуют ли эти структурные варианты в локусе TPSAB1 или TPSB2. Также сообщалось об увеличении количества копий, кодирующих β-триптазу, но там, где она присутствует, не было показано, что она коррелирует с повышенным базальным уровнем триптазы сыворотки, и в настоящее время неизвестно, существуют ли эти репликации в TPSAB1 или TPSB2.

В конечном итоге расположение этих репликаций или делеций может быть произвольным, учитывая, что любой локус может кодировать любую из известных активных версий β -триптазы (β I-III) [13].

Ген триптазы подвергается различным мутациям, что приводит к недостаточной транскрипции, активации зимогена, конформации каталитического сайта и даже делеции гена в целом [14]. Полиморфизмы генов триптазы многочисленны, а количество функциональных аллелей триптазы, которые может нести человек, варьируется от двух до четырех [15]. Количество и тип функциональных аллелей, переносимых человеком, могут изменять исходные системные уровни триптазы. Генетика влияет на исходные уровни триптазы в сыворотке крови [16, 17].

СЕКРЕЦИЯ ТРИПТАЗЫ

Триптаза вырабатывается в виде α -, β -, γ - и δ -субъединиц в эндоплазматическом ретикулуме. В то время как γ -субъединица остается связанной с мембраной секреторных гранул, α - и β -мономеры непрерывно высвобождаются в виде ферментативно неактивных пропептидов в кровотоки без специфического стимула и составляют триптазу, обычно присутствующую в сыворотке [18]. Кроме того, α - и β -субъединицы подвергаются последовательному протеолитическому расщеплению (активации). Вначале различные формы триптазы экспрессируются в виде протриптаз, затем они быстро превращаются в протриптазы, чтобы стать зрелой (в основном β) тетрамерной триптазой, активной, стабилизированной гепарином и хранящейся в секреторных гранулах, в ожидании соответствующих стимулов для индукции дегрануляции. Для превращения в зрелую триптазу еще требуются катепсины В, L или С. Кроме того, β -триптаза после протеолиза остается стабильной с помощью гепарина. Дефицит гепариназы приводит к увеличению запасов триптазы в ТК за счет образования более крупных цепей гепарина [4, 18]. Напротив, дефекты синтеза гепарина способствуют уменьшению накопления активной формы триптазы [4].

На содержание триптазы влияют также генетические факторы (количество и тип функциональных аллелей) или активация ТК по другим причинам. Таким образом, активацию ТК и уровень триптазы определяют генетические, экзогенные и клеточные факторы [19].

Зрелые гетеротетрамеры β -триптазы обладают высокой биологической активностью в отношении тканей, клеток и молекул и состоят из четырех нековалентно связанных субъединиц, причем каждый мономер содержит активный сайт фермента. α -триптаза также образует зрелые гомотетрамеры, но в меньших количествах. И тетрамерная α -, и β -триптаза высвобождаются активированными (дегранулирующими) ТК, и временное повышение уровня триптазы в сыворотке отражает этот процесс. Например, при IgE-зависимых аллергических реакциях повышение концентрации триптазы в сыворотке крови можно измерить уже через 15 минут после активации, пик через 2 часа [3, 20].

При активации ТК выход содержимого во внеклеточное пространство происходит за считанные минуты. Независимо от причины, в результате дегрануляции ТК уже через 5 минут после появления первых симптомов наблюдается быстрое увеличение уровня гистамина в периферической крови, в то время как обнаружение триптазы задерживается на 15 или 20 минут из-за громоздкого гепаринового каркаса. Это различие нельзя упускать из виду в медицине человека, потому что оно объясняет, почему гистамин и триптаза не могут быть оптимально измерены в одном и том же образце крови. Действительно, в то время как гистамин может повышаться до своего апогея через 5–10 минут после появления симптомов анафилаксии, измерение триптазы в такие ранние моменты времени часто дает значения менее 12 мкг/л, которые ошибочно считаются «нормальными» или даже «отрицательными» [21, 22].

Базовые уровни триптазы в сыворотке являются результатом непрерывного высвобождения незрелых мономеров α - и β -триптазы; зрелая тетрамерная β -триптаза хранится в специализированных секреторных гранулах, где она стабилизируется за счет взаимодействия протеогликанов с гепарином [19, 22]. Зрелая β -триптаза высвобождается не постоянно, а в результате активации тучных клеток. Таким образом, уровни триптазы в сыворотке, измеренные после дегрануляции тучных клеток, включают как незрелые, так и зрелые формы α - и β -триптазы. γ -триптаза представляет собой мембраносвязанный мономер [23].

С функциональной точки зрения зрелая триптаза осуществляет последовательные действия

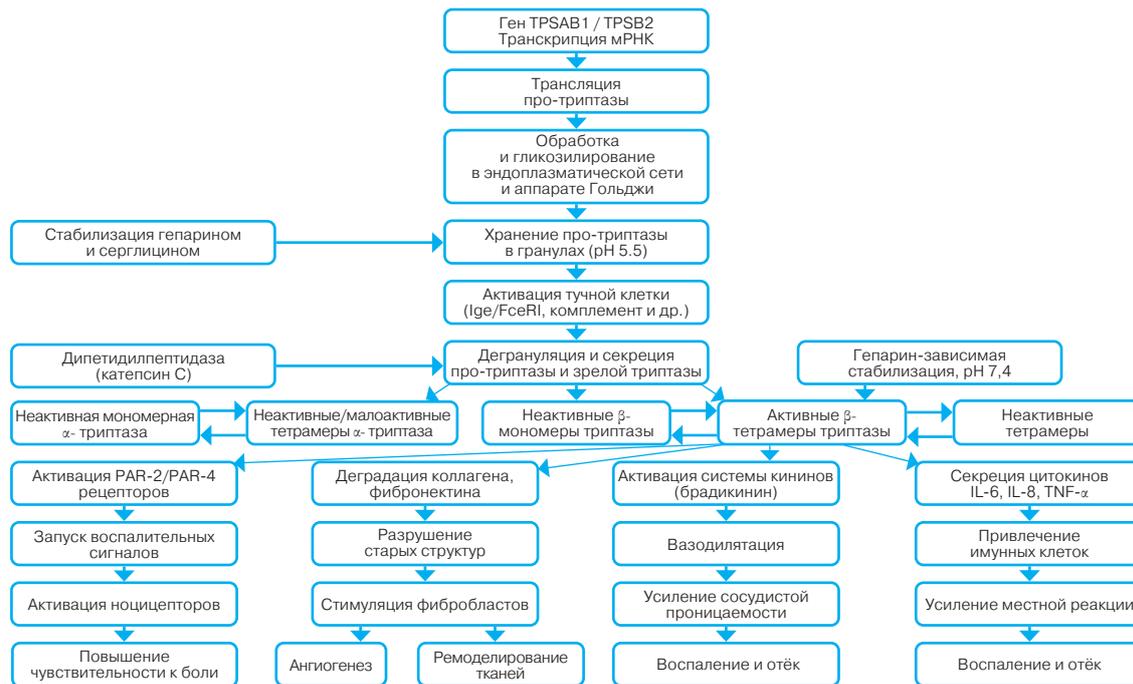


Рис. 2. Биохимический механизм действия триптазы (иллюстрация автора)
 Fig. 2. The biochemical mechanism of action of tryptase (illustration by the author)

(рис. 2). После дегрануляции ТК зрелая триптаза на первых этапах действует как вазоактивный агент, увеличивая проницаемость сосудов и способствуя отеку, как провоспалительный медиатор, активирующий различные виды иммунных клеток, в том числе нейтрофилы и эозинофилы, как хемотаксический фактор, привлекающий лейкоциты и усиливающий воспалительный ответ, а также в качестве праймирующего агента, повышающего чувствительность тканей для воздействия на другие медиаторы воспаления, включая гистамин и простагландины [24, 25]. Под действием дегранулированной триптазы образование брадикининов из кининогенов способствует повышению проницаемости сосудов, в то время как внеклеточный матрикс разрушается, что способствует клеточной миграции. Триптаза индуцирует рекрутирование и активацию лейкоцитов с особым хемотаксическим действием на нейтрофилы и эозинофилы, которые участвуют в поздней фазе аллергического воспаления. Триптаза способствует взаимодействию между тучными клетками и мононуклеарной фагоцитарной системой. На поздних стадиях воспалительного процесса триптаза включает регенеративную функцию, способствуя восстановлению тканей [26]. Она стимулирует пролиферацию и активацию фибробластов, что способствует синтезу

компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин. Триптаза также способствует ангиогенезу для активизации эндотелиальных клеток и индукции образования новых капилляров. Эти процессы являются важной частью ремоделирования тканей и обеспечивают восстановление их структуры и функций после воспалительного повреждения. Более свежие данные указывают на роль триптазы в возникновении боли, такой как послеоперационная боль из-за активации ноцицептивных рецепторов, активируемых протеазой [27, 28].

Исследования традиционно сосредотачивались почти исключительно на триптазе как внеклеточном медиаторе, но самые последние данные указывают на роль триптазы в гомеостазе ядерных гистонов тучных клеток и в дезорганизации гистоновых каркасов во время клеточной гибели [29].

Триптаза человека считается практически специфичной для тучных клеток, которая может содержать большое количество, до 35 пг на клетку. Базофилы также содержат и выделяют триптазу, но они не вносят существенного вклада в уровни триптазы, согласно отчетам, которые показали, что их содержание триптазы было в сто раз меньше, чем у тучных клеток [30]. Триптазная нагрузка сильно варьирует как в тучных клетках в зависи-

мости от их микроокружения, так и в базофилах, в диапазоне от 1 до 100 у разных доноров-людей. Базофилы человека способны секретировать триптазу при IgE-опосредованной активации [31]. В соответствии с синтезом триптазы и экзоцитозом, как описано выше, важно иметь в виду, что уровень циркулирующей триптазы, измеренный в любой момент времени у данного человека, является комбинированным результатом активации общего количества тучных клеток («нагрузка тучных клеток»), их генетически детерминированного уровня продукции α - и β -триптазы и их статуса, приводящего к высвобождению зрелой триптазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собранные данные о секреции и функциях триптазы, продуцируемой тучными клетками,

позволяют считать ее многофункциональным медиатором, воздействующим посредством специфических молекулярных и клеточных механизмов. Триптаза привлекает особое внимание своим участием в патогенезе воспалительных процессов и аллергических реакций в разнообразных органах и системах, включая респираторную систему и кожу. Кроме того, триптаза играет ключевую роль в регуляции процессов тканевого ремоделирования и заживления, обеспечивая поддержание гомеостаза и восстановление тканей после повреждения. Изучение биологических эффектов триптазы помогает углубить наше понимание функциональных возможностей тучных клеток, открывая новые пути для диагностики и лечения заболеваний с высокой социальной значимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elieh A., Komi D., Wöhrl S. et al. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020; 58 (3): 342–365. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08769-2>.
2. Lyons J.J., Tangsheng Y.T. Mast cell tryptases in allergic inflammation and immediate hypersensitivity. *Current Opinion in Immunology.* 2021; 72: 94–106. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.04.001>.
3. Maun H.R., Jackman J.K., Choy D.F. et al. An allosteric anti-tryptase antibody for the treatment of mast cell-mediated severe asthma. *Cell.* 2019; 179 (2): 417–431.
4. Pečar Fonović U., Kos J., Mitrović A. Compensational role between cathepsins. *Biochimie.* 2024; 226: 62–76. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2024.04.010>.
5. Maun H.R., Liu P.S., Franke Y. et al. Dual functionality of beta-tryptase protomers as both proteases and cofactors in the active tetramer. *J Biol Chem.* 2018; 293: 9614–9628.
6. Le Q.T., Lyons J.J., Naranjo A.N. et al. Impact of naturally forming human alpha/beta-tryptase heterotetramers in the pathogenesis of hereditary alpha-tryptasemia. *J Exp Med.* 2019; 216: 2348–2361.
7. Ma Y., Li B., Zhao X. et al. Computational modeling of mast cell tryptase family informs selective inhibitor development. *iScience.* 2024; 27 (9): 110739. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110739>.
8. Атякшин Д.А., Бурцева А.С., Алексеева Н.Т. Триптаза как полифункциональный компонент секрета тучных клеток. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2017; 6 (1): 121–132. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2016-6-1-121-132>.
9. Akin C., Siebenhaar F., Wechsler J.B. et al. Detecting Changes in Mast Cell Numbers Versus Activation in Human Disease: A Roadblock for Current Biomarkers? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024; 12 (7): 1727–1737. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.03.010>.
10. Lyons J.J., Greiner G., Hoermann G. et al. Incorporating tryptase genotyping into the workup and diagnosis of Mast Cell diseases and reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10 (8): 1964–1973. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.003>.
11. Lyons J.J., Yu X., Hughes J.D. et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet.* 2016; 48: 1564–1569.
12. Glover S.C., Carter M.C., Korošec P. et al. Clinical relevance of inherited genetic differences in human tryptases: Hereditary alpha-tryptasemia and beyond. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127 (6): 638–647. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.08.009>.
13. Wu R., Lyons J.J. Hereditary Alpha-tryptasemia: a commonly inherited modifier of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021; 21 (5): 33.
14. Faulkner E., Wetherly K., Yu J. et al. Normal serum tryptase levels can be associated with tpsab1 mutation in hereditary alpha tryptasemia patients. *J of Allergy and Clin. Immunol.* 2025; 155 (2): AB173. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.12.547>.
15. Robey R.C., Wilcock A., Bonin H. et al. Hereditary alpha-tryptasemia: UK prevalence and variability in disease expression. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8: 3549–3556.

16. Lyons J.J. On the complexities of tryptase genetics and impact on clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148 (5): 1342–1343. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.011>.
17. Lyons J.J. Inherited and acquired determinants of serum tryptase levels in humans. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127 (4): 420–426. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2021.06.019>.
18. Levi-Schaffer F, Gibbs B.F, Hallgren J. et al. Selected recent advances in understanding the role of human mast cells in health and disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022; 149 (6): 1833–1844. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.030>.
19. Michel M., Klingebiel C., Vitte J. Tryptase in type I hypersensitivity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2023; 130 (2): 1081–1206. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2022.08.996>.
20. Mateja A., Wang Q., Chovanec J. Defining baseline variability of serum tryptase levels improves accuracy in identifying anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022; 149 (3): 1010–1017. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.007>.
21. Lin R.Y., Schwartz L.B., Curry A. et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department–based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2000; 106 (1): 65–71. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.107600>.
22. Atiakshin D.A., Shishkina V.V., Gerasimova O.A. et al. Combined histochemical approach in assessing tryptase expression in the mast cell population. *Acta Histochemica.* 2021; 123 (4): 151711. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151711>.
23. Michel M., Giusti D., Klingebiel C. et al. What the clinician should know when ordering a mast cell tryptase test: A review article for the North American practicing clinician. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2025.03.003>.
24. Levi-Schaffer F, Piliponsky A.M. Tryptase, a novel link between allergic inflammation and fibrosis. *Trends in Immunology.* 2003; 24 (4): 158–161. [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(03\)00058-9](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(03)00058-9).
25. Jia T., Che D., Zheng Y. et al. Mast Cells initiate type 2 inflammation through tryptase released by MRGPRX2/MRGPRB2 activation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2024; 144 (1): 53–62.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.06.201>.
26. Varricchi G., Marone G., Kovanen P.T. et al. Cardiac Mast Cells: underappreciated immune cells in cardiovascular homeostasis and disease. *Trends in Immunology.* 2020; 41 (8): 734–746. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.06.006>.
27. Zhao X.O., Lampinen M., Rollman O. et al. Mast cell chymase affects the functional properties of primary human airway fibroblasts: Implications for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149 (2): 718–727. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.020>.
28. Toyoshima S., Okayama Y. Neuro-allergology: Mast cell-nerve cross-talk. *Allergol Int.* 2022; 71 (3): 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.04.002>.
29. Melo F.R., Wallerman O., Paivandy A. et al. Tryptase-catalyzed core histone truncation: A novel epigenetic regulatory mechanism in mast cells. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017; 140: 474–485. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.044>.
30. Мачарадзе Д.Ш. Тучные клетки и триптаза. Современные представления. *Медицинская иммунология.* 2021; 23 (6): 1271–1284. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MCA-2193>.
31. Fernandez-Bravo S., Palacio Garcia L., Requena-Robledo N. et al. Anaphylaxis: mediators, biomarkers, and microenvironments. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022; 32 (6): 419–439. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0854>.

REFERENCES

1. Elieh A. Komi D., Wöhrl S. et al. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020; 58 (3): 342–365. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08769-2>.
2. Lyons J.J., Tangsheng Y.T. Mast cell tryptases in allergic inflammation and immediate hypersensitivity. *Current Opinion in Immunology.* 2021; 72: 94–106. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.04.001>.
3. Maun H.R., Jackman J.K., Choy D.F. et al. An allosteric anti-tryptase antibody for the treatment of mast cell-mediated severe asthma. *Cell.* 2019; 179 (2): 417–431.
4. Pečar Fonović U., Kos J., Mitrović A. Compensational role between cathepsins. *Biochimie.* 2024; 226: 62–76. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2024.04.010>.
5. Maun H.R., Liu P.S., Franke Y. et al. Dual functionality of beta-tryptase protomers as both proteases and cofactors in the active tetramer. *J Biol Chem.* 2018; 293: 9614–9628.
6. Le Q.T., Lyons J.J., Naranjo A.N. et al. Impact of naturally forming human alpha/beta-tryptase heterotetramers in the pathogenesis of hereditary alpha-tryptasemia. *J Exp Med.* 2019; 216: 2348–2361.
7. Ma Y., Li B., Zhao X. et al. Computational modeling of mast cell tryptase family informs selective inhibitor development. *iScience.* 2024; 27 (9): 110739. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110739>.
8. Atyakshin D.A., Burtseva A.S., Alexeeva N.T. Tryptase as a multifunctional component of Mast cells' secretome. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2017; 6 (1): 121–132. (In Russ.) doi: 10.18499/2225-7357-2016-6-1-121-132.

9. Akin C., Siebenhaar F., Wechsler J.B. et al. Detecting Changes in Mast Cell Numbers Versus Activation in Human Disease: A Roadblock for Current Biomarkers? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024; 12 (7): 1727–1737. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.03.010>.
10. Lyons J.J., Greiner G., Hoermann G. et al. Incorporating tryptase genotyping into the workup and diagnosis of Mast Cell diseases and reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10 (8): 1964–1973. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.003>.
11. Lyons J.J., Yu X., Hughes J.D. et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet.* 2016; 48: 1564–1569.
12. Glover S.C., Carter M.C., Korošec P. et al. Clinical relevance of inherited genetic differences in human tryptases: Hereditary alpha-tryptasemia and beyond. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127 (6): 638–647. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.08.009>.
13. Wu R., Lyons J.J. Hereditary Alpha-tryptasemia: a commonly inherited modifier of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021; 21 (5): 33.
14. Faulkner E., Wetherly K., Yu J. et al. Normal serum tryptase levels can be associated with tpsab1 mutation in hereditary alpha tryptasemia patients. *J of Allergy and Clin. Immunol.* 2025; 155 (2): AB173. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.12.547>.
15. Robey R.C., Wilcock A., Bonin H. et al. Hereditary alpha-tryptasemia: UK prevalence and variability in disease expression. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8: 3549–3556.
16. Lyons J.J. On the complexities of tryptase genetics and impact on clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148 (5): 1342–1343. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.011>.
17. Lyons J.J. Inherited and acquired determinants of serum tryptase levels in humans. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127 (4): 420–426. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.06.019>.
18. Levi-Schaffer F., Gibbs B.F., Hallgren J. et al. Selected recent advances in understanding the role of human mast cells in health and disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022; 149 (6): 1833–1844. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.030>.
19. Michel M., Klingebiel C., Vitte J. Tryptase in type I hypersensitivity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2023; 130 (2): 1081–1206. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.996>.
20. Mateja A., Wang Q., Chovanec J. Defining baseline variability of serum tryptase levels improves accuracy in identifying anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022; 149 (3): 1010–1017. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.007>.
21. Lin R.Y., Schwartz L.B., Curry A. et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department–based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2000; 106 (1): 65–71. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.107600>.
22. Atiakshin D.A., Shishkina V.V., Gerasimova O.A. et al. Combined histochemical approach in assessing tryptase expression in the mast cell population. *Acta Histochemica.* 2021; 123 (4): 151711. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151711>.
23. Michel M., Giusti D., Klingebiel C. et al. What the clinician should know when ordering a mast cell tryptase test: A review article for the North American practicing clinician. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2025.03.003>.
24. Levi-Schaffer F., Piliponsky A.M. Tryptase, a novel link between allergic inflammation and fibrosis. *Trends in Immunology.* 2003; 24 (4): 158–161. [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(03\)00058-9](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(03)00058-9).
25. Jia T., Che D., Zheng Y. et al. Mast cells initiate type 2 inflammation through tryptase released by MRGPRX2/MRGPRB2 activation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2024; 144 (1): 53–62.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.06.201>.
26. Varricchi G., Marone G., Kovanen P.T. et al. Cardiac Mast Cells: underappreciated immune cells in cardiovascular homeostasis and disease. *Trends in Immunology.* 2020; 41 (8): 734–746. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.06.006>.
27. Zhao X.O., Lampinen M., Rollman O. et al. Mast cell chymase affects the functional properties of primary human airway fibroblasts: Implications for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149 (2): 718–727. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.020>.
28. Toyoshima S., Okayama Y. Neuro-allergology: Mast cell-nerve cross-talk. *Allergol Int.* 2022; 71 (3): 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.04.002>.
29. Melo F.R., Wallerman O., Paivandy A. et al. Tryptase-catalyzed core histone truncation: A novel epigenetic regulatory mechanism in mast cells. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017; 140: 474–485. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.044>.
30. Macharadze D.Sh. Mast cells and tryptase. Modern aspects. *Medical Immunology (Russia).* 2021; 23 (6): 1271–1284. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MCA-2193>.
31. Fernandez-Bravo S., Palacio Garcia L., Requena-Robledo N. et al. Anaphylaxis: mediators, biomarkers, and microenvironments. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022; 32 (6): 419–439. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0854>.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Тарасова Н. Е. — разработка концепции, проведение исследования, подготовка текста — оценка и редактирование — подготовка, создание и презентация опубликованной работы.

Лебеденко А. А. — консультации, управление проектом.

Семерник О. Е. — разработка концепции, проверка, управление проектом.

Добаева Н. М. — консультации, управление проектом.

Скосарь В. О. — подготовка текста.

Хейгетян Н. Ю. — визуализация.

Кривохлябов И. П. — подготовка, работа с данными.

Шкильнюк С. П. — визуализация.

AUTHORS CONTRIBUTIONS TO THE WORK

Natalia E. Tarasova — conceptualization, methodology, data curation, writing — review & editing — preparation, creation and/or presentation of the published work by those from the original research group, specifically critical review, commentary or revision — including pre- or post-publication stages.

Alexander A. Lebedenko — supervision, project administration.

Olga E. Semernik — conceptualization, validation, project administration.

Natalya V. Dobaeva — supervision, project administration.

Viktoriya O. Skosar — investigation, writing.

Nina U. Haygetyan — visualization.

Ilya P. Krivokhlyabov — data curation.

Stepan P. Shkilnyuk — visualization.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом Министерства здравоохранения РФ от 19.06.2003, № 266. Данное исследование было одобрено Междисциплинарным локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Министерства здравоохранения РФ.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was conducted taking into account the requirements of the Helsinki Declaration of the World Association “Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with human Participation” as amended in 2000 and the “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by Order of the Ministry of the Russian Federation dated 06/19/2003, No. 266. This study was approved by the Interdisciplinary Local Ethics Committee of the Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.