

Гусельникова В. В., Пронина А. П., Назаров П. Г., Полевщиков А. В.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ТУЧНЫХ КЛЕТОК: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Кафедра цитологии и гистологии (заведующая – проф. А. Д. Харазова) Санкт-Петербургского государственного университета, отдел иммунологии (руководитель – чл.-корр. РАМН, проф. И. С. Фрейдлин) НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, e-mail: ALEXPOL512@yandex.ru

Анализ проблемы происхождения тучных клеток (ТК) позволяет утверждать, что, несмотря на многолетние исследования в данной области, вопрос о природе ТК и закономерностях их гистогенеза продолжает оставаться открытым. Актуальность данной проблемы с течением времени не уменьшается. Это связано не только с тем, что происхождение целой популяции клеток человека, несмотря на более чем вековой опыт изучения ТК, до сих пор относится к числу нерешенных проблем экспериментальной гистологии – современное развитие фундаментальной и клинической медицины открывает новые перспективы использования подобных знаний в решении ряда малоизученных до недавнего времени проблем. Вопрос происхождения ТК становится все более актуальным в свете масштабных исследований биологии стволовых клеток, а также терапии аллергических заболеваний, принявших массовый характер в последние десятилетия.

Задача исследований в области изучения генезиса ТК связана с поиском новых экспериментальных методов идентификации самих клеток и их предшественников. Возникающие в настоящее время методические трудности сопряжены с проблемами идентификации ТК в отсутствие их метакроматических цитоплазматических гранул и ограниченности применения метода хромосомной метки вследствие низкого пролиферативного потенциала ТК. Наконец, весьма вероятно возможность гетерогенности происхождения данной клеточной популяции. В настоящей работе с учетом результатов использования современных методов и подходов проанализированы данные наиболее важных экспериментов, прослежена смена возникавших на их основе гипотез происхождения ТК, а также намечены некоторые направления будущих исследований.

Гипотеза о том, что ТК составляют самостоятельную категорию клеток соединительной ткани и образуются из других ее клеток, была сформулирована Паулем Эрлихом в докторской диссертации и впоследствии поддержана многими авторами (цит. по N. A. Michels [1]).

Audry (1896) впервые предположил, что ТК могут формироваться из всех типов клеточных элементов соединительной ткани. Эту гипотезу поддержали Pappenheim, Sabrazbs and Downey (1913). К. М. Данилова высказала аналогичное предположение: ТК образуются в зависимости от условий и функционального состояния соединительной ткани в целом, т. е. тучные клетки как клетки *sui generis* в соединительной ткани не существуют, а возникают из других ее клеточных элементов. При этом происхождение тканевых ТК автор связывала с гистиоцитами, а сосудистых ТК – с адвентициальными клетками [2]. Данная теория от-

части подтверждается данными С. Velican и D. Velican, которые вводили морским свинкам гепарин через дыхательные пути и наблюдали его накопление в виде гранул в ретикулярных клетках, моноцитах, фибробластах с их последующим преобразованием в ТК [3].

Среди гипотез, представленных ниже, рассматриваются кандидаты в качестве возможных предшественников ТК – базофилы, фибробласты, гистиоциты, ретикулярные клетки, моноциты-макрофаги, лимфоциты.

Гипотеза происхождения тучных клеток из базофилов крови возникла одной из первых. Авторы гипотезы основывались на данных световой микроскопии. Однако дальнейшее изучение ТК соединительной ткани с помощью электронного микроскопа развеяло миф о большом морфологическом сходстве этих двух клеточных элементов. Обнаруженные существенные структурные различия гранул тучных клеток и базофилов, а также отсутствие переходных форм между ними и тот факт, что развитие ТК требует в культуре условий, отличных от условий дифференцировки базофилов, даже на фоне цитохимического сходства, свидетельствуют о принадлежности этих клеток к разным дифферонам [4].

S. Bensley (1952), G. West (1959), В. А. Юсин и Ф. Ф. Султанов (1969) отстаивали теорию фибробластического происхождения тучных клеток, однако экспериментально возможность трансформации ТК из фибробластов не была подтверждена (Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я., 1977). Такого же мнения о природе ТК изначально придерживался В. В. Виноградов, но позже он отказался от теории фибробластического происхождения тучных клеток, считая последние, на основании данных электронной микроскопии, специализированной разновидностью клеток моноцитарно-макрофагального ряда [5].

Переходя к рассмотрению моноцитарной теории происхождения ТК, важно отметить опыты А. Thiede et al. В своей работе авторы описали деструкцию макрофагов и предшествующее ей разрушение тканевых ТК подколенного лимфатического узла крыс под действием антимacroфагальной сыворотки (АМС) [6]. Почти сразу после применения АМС ТК разрушались, их гранулы попадали в окружающие ткани, теряли свойственную им метахроматичность и NASDCI-эстеразную активность (Naphthol AS-D chloroacetate esterase activity), становились крупнее, ядра клеток подвергались пикнозу и кариолизису. Спустя примерно 8 ч после воздействия АМС тучные клетки в ткани лимфатического узла полностью отсутствовали. К 3-4-му дню наблюдали появление мононуклеарных клеток, немного превышающих по размерам лимфоциты, которые авторы идентифицировали как молодые ТК на основании наличия у них мелких NASDCI- и метахроматически позитивных гранул. Ядра этих клеток были хорошо структурированы и часто имели бобовидную форму. В последующие дни количество таких клеток увеличивалось, их морфология становилась все более сходной с морфологией ТК. В работе Thiede и др. рассмотрены все возможные причины описанного разрушения ТК под действием АМС с последующим их восстановлением из мелких мононуклеарных предшественников. Авторы приходят к выводу, что наиболее вероятной является возможность существования общих антигенов для ТК и макрофагов, что, в свою очередь, предполагает цитогенетическое родство двух клеточных элементов. Обращаясь к вопросу происхождения ТК, Thiede и др. указывали на то, что цирку-

лирующий моноцит крови — единственный клеточный тип, отвечающий всем признакам, характеризующим предшественников ТК. К таким признакам авторы относят способность к миграции и проявление NASDCI-эстеразной активности. Последнее нехарактерно для клеток эндотелия, адвентициальных клеток, фибробластов, лимфоцитов и других клеточных элементов, рассматриваемых в качестве предшественников ТК. Наряду с ТК хлорацетатная эстеразная активность присутствует только в нейтрофилах, начиная со стадии промиелоцита, — объяснение этого факта авторы находят в том, что, в соответствии с моноцитарной теорией, ТК являются потомками миелоидной клетки.

Несмотря на кажущуюся стройность данной теории, анализируя результаты описанных выше экспериментов с точки зрения современной методологии, приходится признать, что данные, полученные авторами, некорректно использовать как доказательство гистогенетического родства макрофагов и ТК. Это связано с тем, что разрушение макрофагов АМС предполагает активацию белков каскада комплемента, в ходе которой формируется фактор С3b, сам по себе вызывающий мощную дегрануляцию ТК. Принимая во внимание способность ТК к восстановлению гранул после дегрануляции, нельзя полностью исключить возможность того, что исчезновение ТК под действием АМС и последующее их восстановление отражают лишь процесс восстановления гранул ТК (это косвенно подтверждается сроками появления NASDCI-позитивных гранул у экспериментальных животных). С этой точки зрения совершенно не удивительно, что ряд антигенов на поверхности ТК и макрофагов может быть общим, особенно принимая во внимание поликлональный характер использованной антимакрофагальной сыворотки.

В качестве исходных клеточных элементов для тучноклеточной дифференцировки были рассмотрены и гистиоциты. К. К. Рудзит описал развитие ТК из гистиоцитов в молочных пятнах сальника крыс [7]. Тесную связь между тучными клетками и гистиоцитами отмечал Н. Г. Хрущев [8]. З. С. Володина наблюдала образование тучных клеток из гистиоцитов на препаратах подкожной рыхлой соединительной ткани человека: постепенно утрачивался ячеистый характер цитоплазмы гистиоцита, ядро принимало шаровидную форму, уменьшалось в размерах и по мере накопления гранул оттеснялось ими на периферию. Такая клетка морфологически была сходна с типичной тучной клеткой; между ТК и гистиоцитами микроскопически наблюдались все переходные формы [9].

Gumaraes, Taylor описали образование тучных клеток из ретикулярных клеток [10]. Эту теорию поддерживал Viklicky [11]. В своей работе по пересадке селезенки между двумя линиями аллогенных мышинных радиохиMER, резко отличающихся по количеству ТК в органе, автор показал соответствие числа ТК радиохиMER количеству ТК линии реципиента, на основании чего и сделал вывод, что предшественниками ТК селезенки являются стромальные ретикулярные клетки (другие возможные пути восстановления популяции при этом рассмотрены не были).

В совершенно ином свете полученные результаты предстают с позиции современных данных. Сегодня известно, что значительную часть ретикулярных клеток селезенки составляют так называемые дендритные клетки (ДК), вопрос происхождения которых также остается спорным. На основании определенного сходства с моноцитами-макрофагами в плане морфологии, фенотипии, ферментативной

активности, характере распределения в лимфоидных тканях, происхождение дендритных клеток первоначально связывали с миелоидным прародителем. Однако Ardavin et al. описали возможность получения ДК *in vitro* из лимфоидного предшественника [12]. Более того, одна из ныне существующих гипотез рассматривает в качестве источника дендритных клеток $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты [13]. С этой точки зрения данные, полученные Vickleky, становятся аргументом в пользу лимфоидной теории происхождения ТК.

Именно теория лимфоидного происхождения тучных клеток выглядит в настоящее время наиболее перспективной. У ее истоков стоят работы по культивированию лимфоидной ткани. Так, в работе Ginsburg по культивированию клеток тимуса и селезенки на монослое эмбриональных фибробластов [14] было показано, что предшественниками ТК в данной системе культивированных тканей являются мононуклеарные лимфоидные клетки – т. н. большие лимфоциты, в терминологии автора, морфологически идентичные примитивным клеткам лимфоидных тканей. Ginsburg and Lagunoff описали условия дифференцировки ТК из клеток лимфатического узла и грудного лимфатического протока мышей, иммунизированных лошадиной сывороткой [15]. Полученные результаты также показали, что незрелые ТК могут появляться в суспензионных культурах лимфоидных клеток, после чего в течение репликационного периода синтезируют компоненты гранул. J. W. Combs, D. Lagunoff и E. P. Benditt в своих исследованиях последовательности дифференцировки ТК в эмбрионе крыс выделили четыре стадии развития ТК. Первую стадию они охарактеризовали как группу лимфоцитоподобных клеток, неизменно окрашивающихся в ходе реакции альциановый синий – сафранин [16]. Показано также, что восстановление популяции ТК после разрушения клеток или удаления их из тканей начинается с появления мелких лимфоидных клеток, содержащих в цитоплазме гранулы в начальной стадии созревания. В. Czarnetzki et al. (1979) в опытах по культивированию мононуклеарных клеток, выделенных из брюшной полости крыс, к концу второй недели в 90 % случаев получали их дифференцировку в зрелые ТК.

Хотя имеющиеся экспериментальные данные позволяют ряду авторов считать теорию лимфоидного происхождения ТК наиболее доказанной, говорить о ее общепризнанности пока не приходится.

Нет единого мнения и по вопросу локализации клеток – предшественников ТК. На протяжении длительного времени было получено множество интересных, но до конца не ясных сведений о связи между ТК и тимусом. Csaba G. et al. показали, что тимус принимает существенное участие в формировании ТК и является главным органом мастоцитопоэза у взрослых животных [17]. Ginsburg, в работе которого детально прослежены этапы тучноклеточной трансформации клеток тимуса, также подчеркивает возможную роль этого органа в образовании предшественников ТК. По мнению автора, эти предшественники могут быть связаны с т. н. «блуждающими» лимфатическими клетками соединительной ткани [14]. Не исключено, что под «блуждающими лимфатическими клетками соединительной ткани» следует понимать плюрипотентные стволовые клетки (с учетом изменений в терминологии за последние годы). Свообразным продолжением работ Ginsburg стало исследование эффектов удаления и антиген-аллергической

стимуляции тимуса. Так, К. Krishna отметил снижение количества ТК и содержания гистамина при тканевом повреждении в непосредственной близости от травмированной области и незначительные изменения (или отсутствие изменений) данных характеристик в удаленных областях, в то время как после тимэктомии наблюдалось увеличение количества ТК и гистамина в отдаленных областях (особенно в брюшине). Это, по мнению автора, может означать, что удаление тимуса неясным образом ведет к внезапному возбуждению или выходу предшественников ТК или что некий регулирующий развитие тучных клеток фактор управляется тимусом и поэтому временно исчезает после внезапного удаления органа [18]. Staemmler and Lehner привлекли внимание к тому факту, что тимус, в отличие от других паренхиматозных органов, может быть чрезвычайно богат ТК. Lehner также предположил, что постепенное уменьшение лимфоидной ткани в процессе дегенерации тимуса объясняется главным образом процессом общей гетеропластической дифференцировки лимфоцитов в ТК [19, 20].

Однако имеются данные, противоречащие предположению о центральной роли тимуса в процессе мастоцитопоэтической активности. В частности, Н. Г. Хрущев и Э. В. Чернышева указывают на повышенное количество ТК в коже бестимусных мышей и отсутствие тучноклеточной реакции со стороны тимуса при стимуляции пролиферативных потенциалов ТК (например, при приживлении кожных трансплантатов) [21]. В качестве альтернативы авторы предлагают теорию костномозгового происхождения тучных клеток [22]. При этом, склоняясь к той или иной теории, не стоит забывать о хорошо известной сегодня гетерогенности популяции ТК, в случае которой клетки, объединенные понятием тучных, могут, по мнению Ginsburg, не иметь ничего общего, кроме наличия метахроматических гранул.

Заканчивая обзор по вопросу происхождения ТК, хотелось бы отметить, что вышеизложенный перечень работ охватывает далеко не полный список даже опубликованных исследований в упомянутой области. При этом лишь единичные работы содержат некоторые сведения, касающиеся эмбрионального развития ТК и связи данного процесса с функциями эмбрионального тимуса. Но и имеющегося количества данных достаточно, чтобы отметить несомненное существование этой связи. Общие сведения об эмбриональных ТК человека предоставлены З. С. Володиной [9]. Показано, что впервые ТК обнаруживаются только у 5-месячного эмбриона. Э. В. Чернышева и Н. Г. Хрущев отмечают такие характеристики эмбриональных ТК, как относительно гладкую поверхность, структурированное ядро, многочисленные рибосомы, нередко в виде розетковидных полисом, хорошо выраженный комплекс Гольджи, большое количество митохондрий [23]. Также показано, что ТК зародышей бедны зернистостью (она обнаруживается в цитоплазме в виде мелких гранул); для таких ТК не отмечена дегрануляция.

Говоря о роли эмбрионального тимуса, можно отметить работу Miller, где показано значительное уменьшение количества лимфоцитов в крови и истощение лимфатических фолликулов в селезенке и лимфатических узлах взрослой мыши, тимэктомированной в первый день постэмбрионального периода. Иммунологический ответ при этом почти полностью отсутствовал. На основании полученных данных была предложена гипотеза происхождения ТК, которая заключалась

в том, что в течение эмбрионального и первых дней постэмбрионального развития тимус продуцирует предшественников ТК, которые покидают его примерно во время рождения и заселяют другие ткани, формируя там очаги дифференцировки [24].

Заселение тучными клетками периферии не является непрерывным процессом, но характеризуется устойчивой периодичностью. При описании процесса миграции потомков клеток-прародителей, колонизирующих эмбриональный тимус в волнах, можно выделить три волны: сначала $\gamma\delta$ -Т-клеток (они первыми появляются в ходе эмбрионального развития тимуса), а позже – $\alpha\beta$ -Т-клеток, которые последовательно выходят из тимуса на периферию [25, 26]. При этом $\gamma\delta$ -Т-клетки заселяют барьерные ткани и проявляют уникальную особенность к распознаванию непротессированного антигена и запуску воспалительного и иммунного ответа, нехарактерную для $\alpha\beta$ -Т-клеток.

Целью исследования было сравнение функциональной активности тучных клеток человека линии НМС-1 и базофилов донорской крови человека при стимуляции их традиционными индукторами дегрануляции: веществом 48/80 и человеческим агрегированным иммуноглобулином IgG.

Материал и методы исследования. Базофилы выделяли из периферической крови здоровых доноров методом негативной селекции с применением коктейля моноклональных антител к не-базофильным антигенам и последующего удаления не-базофилов магнитной сепарацией. Чистоту фракции оценивали с помощью проточной цитометрии по экспрессии маркеров CD203c и CD63 и морфологически – в мазках, окрашенных по Романовскому – Гимза. Линия НМС-1-клеток была любезно предоставлена Dr. J. H. Butterfield (Mayo Clinic, Rochester, USA). Первоначально линия НМС-1, обладающая многими характеристиками незрелых тучных клеток (ТК), была получена из периферической крови от пациента с лейкемией. Клетки активировали классическим либератором 48/80 (Sigma) в концентрации 0,1 мг/мл и агрегированным донорским IgG в концентрации 10 мкг/мл. Активацию базофилов и ТК оценивали по выходу гистамина с помощью метода Шора.

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные данные показали, что ТК отвечают дегрануляцией и выбросом гистамина на оба использованных активатора – вещество 48/80 и агрегированный IgG. ТК отличались более высоким уровнем спонтанной секреции гистамина, однако коэффициенты стимуляции с указанными активаторами (т. е. отношение количества гистамина, секретированного под действием активатора к уровню спонтанной секреции) были сходными для базофилов и ТК.

Исследование реакции. Для оценки функциональных свойств ТК разной степени зрелости была проведена активация ТК сразу после пассажа *in vitro* («молодые» клетки) и спустя 3 суток, перед очередным пересеванием (более «зрелые» клетки). На этих сроках культивирования клетки отличаются разной скоростью пролиферации (обладают высокой пролиферативной активностью в начале культивирования и низкой перед очередным рассеванием) и разной степенью экспрессии дифференцированных функций. Результаты активации «молодых» и «зрелых» ТК показали, что по мере старения культуры возрастает

как спонтанная секреция гистамина, так и ответ ТК на активаторы. «Молодые» ТК обладали достоверно меньшей способностью к секреции гистамина.

В настоящее время не вызывает сомнений, пожалуй, только тот факт, что обновление популяции тучных клеток у взрослых животных осуществляется путем дифференцировки ТК из клеток-предшественников. Результаты многочисленных экспериментов по идентификации данных предшественников спорны, не соответствуют современной методической базе и не дают однозначного ответа на вопрос об исходной клеточной форме этого дифферона. Нет единого представления о локализации клеток-предшественников и регуляции процесса дифференцировки ТК. Все это обнаруживает недостатки применяемых методов исследования – фактор, являющийся ключевым в понимании обозначенных вопросов. Только применение новых экспериментальных методов, а также дальнейшее накопление данных и их последующий анализ позволят выяснить происхождение ТК, что будет иметь существенное значение для фундаментальной и клинической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Виноградов В. В., Воробьева Н. Ф.* Тучные клетки. Новосибирск: Наука, 1973.
2. *Володина З. С.* К вопросу о природе тучных клеток у человека // Тучные клетки соединительной ткани. Новосибирск: Наука, 1968.
3. *Данилова К. М.* Спорные вопросы происхождения и функционального значения тучных клеток // Архив патологии. 1958. № 1. С. 3–12.
4. *Рудзит К. К.* Гепариноциты (базофильные лейкоциты и тучные клетки) в клинике и в эксперименте // Рига: Изд-во Акад. наук Латв. ССР. 1953. Т. 5. С. 70.
5. *Хрущев Н. Г.* Функциональная цитохимия рыхлой соединительной ткани: Автореф. дис. ... док. биол. наук. М., 1967.
6. *Чернышева Э. В., Хрущев Н. Г.* Происхождение тучных клеток животных // Морфология человека и животных. Антропология. Т. 7. М., 1977.
7. *Ardavin C., Martínez del Hoyo G., Martín P.* et al. Origin and differentiation of dendritic cells // Immunology. 2001. Vol. 22. № 12. P. 691–700.
8. *Clausen J., Jahn H., Nielsen E. H.* Electron microscopical study of rat mast cell maturation // Virchows Arch. (Cell Pathol.). 1983. Vol. 43. P. 151–158.
9. *Combs J. W., Lagunoff D., Benditt E. P.* Differentiation and proliferation of embryonic mast cells of the rat // J. Cell Biology. 1965. Vol. № 5. P. 577–592.
10. *Csaba G.* Regulation of mast cell formation. Budapest: Acad. Kiado, 1972.
11. *Dunon D., Cooper M., Imhof B.* Thymic origin of embryonic intestinal gamma-delta T cells // J. Exp. Med. 1993. Vol. 177. P. 257–263.
12. *Dunon D., Courtois D., Vainio O.* et al. Ontogeny of the Immune System: gamma-delta and alpha-beta T Cells Migrate from Thymus to the Periphery in Alternating Waves // J. Exp. Med. 1997. Vol. 186. P. 977–988.
13. *Ishizaka K., Ishizaka T., Furitsu T.* et al. Development of human mast cells in vitro // Proc. Nati. Acad. Sci. USA. 1989. Vol. 86. P. 10039–10043.
14. *Ginsburg H.* The in vitro differentiation and culture of normal mast cells from the mouse thymus // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1963. Vol. 103. № 1. P. 20–39.

15. *Ginsburg H., Lagunoff D.* The in vitro differentiation of mast cells // *J. Cell Biology.* 1967. Vol. 35. P. 685–897.
16. *Gumarae D.* Effect of radioactive colloidal gold on the mast cells of bone marrow // *Nature.* 1957. Vol. 179. P. 914–915.
17. *Keller R., Hess M. W., Riley J. F.* Mast cells in the Skin of Normal, Hairless and Athymic Mice // *Experientia.* 1976. Vol. 32. № 32. P. 171–172.
18. *Krishna K.* Effects of removal and stimulation of thymus on tissue histamine and mast cell contents in rats // *J. Pharmacol.* 1972. Vol. 22. P. 443–446.
19. *Lehner J.* Das Mast-Zellen Problem und die Metachromasie-Frage // *Ergeb. Anat. Entwicklungsgeschichte.* 1924. Vol. 25. P. 67–184.
20. *Michels N. A.* The Mast cells // *In Handbook of Hematology.* 1938. Vol. 1. P. 232–372.
21. *Moser B., Brandes M.* Gamma/delta T cells: an alternative type of professional APC // *Immunology.* 2006. Vol. 27. № 3. P. 112–118.
22. *Miller J. F.* Immunological function of the thymus // *Lancet.* 1961. Vol. 2. P. 748–749.
23. *Staemmler M.* Untersuchung über Vorkommen und Bedeutung der histiogenen Mast-Zellen im menschlichen Koerper unter normalen und pathologischen Verhältnisse // *Frankfurter Z. Pathol.* 1921. Vol. 25. P. 391–435.
24. *Thiede A., Muller-Hermelink H. G.* et al. Preliminary report on the origin of rat mast cells // *Klin.Wochenschr.* 1971. Vol. 49. P. 435–436.
25. *Velican C., Velican D.* Experimental transformation of pulmonary macrophages into cells displaying the aspect of mast cells // *Acta Anat. (Basel).* 1958. Vol. 35(3). P. 215–224.
26. *Viklicky V.* The origin of mast cells in the spleen of adult mice // *Folia biol.* 1969. Vol. 15. № 5. P. 361–365.

Драй Р. В.¹, Костюкевич С. В.¹, Иванова В. Ф.²

РЕГЕНЕРАЦИЯ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ КРЫСЫ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ВЫСОКО- ИНТЕНСИВНЫМ ИМПУЛЬСНЫМ МАГНИТНЫМ ПОЛЕМ

¹ *Кафедра медицинской биологии (заведующий – проф. С. В. Костюкевич) Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, e-mail: dray@mail.ru.* ² *Отдел медико-биологических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории (заведующая – проф. В. Ф. Иванова) Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург*

Введение. Изучение воздействия магнитного поля (МП) на биологические объекты является актуальной задачей современной морфологии, поскольку распространение этого физического фактора в жизнедеятельности человека во второй половине XX и начале XXI вв. приобрело массовый характер. Многочисленными работами было показано, что при определенных обстоятельствах МП способно вызывать патологические реакции в органах и тканях [10, 11, 18, 19].