DOI: https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ655849 EDN: INVPNY

Роль протеаз тучных клеток в поражении сердца при новой коронавирусной инфекции

А.В. Будневский[1], С.Н. Авдеев[2], Е.С. Овсянников[1], Р.Е. Токмачев[1], С.Н. Фейгельман[1] ✉, В.В. Шишкина[1], И.М. Первеева[3], Т.А. Черник[1], Е.Д. Архипова[1]

[1] Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация;
[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;
[3] Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Коронавирусная инфекция 2019 года (англ.: *CoronaVirus Disease-19*, COVID-19) стала причиной глобальной пандемии 2019–2023 годов. Несмотря на то что при COVID-19 поражается в первую очередь легочная ткань, сердечно-сосудистые осложнения также развиваются достаточно часто как во время разгара заболевания, так и в «постковидном» периоде. Наличие предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний и пожилой возраст пациента — доказанные факторы риска неблагоприятных исходов при COVID-19.

Цель. На основании анализа актуальных литературных источников определить механизмы действия протеаз тучных клеток в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений COVID-19.

Избыточная выработка провоспалительных цитокинов и хемокинов тучными клетками при новой коронавирусной инфекции COVID-19 обусловливает возникновение тяжелой системной воспалительной реакции, из-за чего поражается не только легочная ткань, но и миокард. Одним из наиболее значимых механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений у больных COVID-19 является эндотелиальная дисфункция микроциркуляторного русла с формированием участков ишемии и последующим локальным апоптозом кардиомиоцитов.

Заключение. Осложнения COVID-19 со стороны сердечно-сосудистой системы развиваются в первую очередь за счет повреждающего действия провоспалительных цитокинов, выработку которых стимулируют протеазы активированных тучных клеток. В связи с малым количеством опубликованных данных требуется проведение дополнительных исследований.

Ключевые слова: COVID-19; тучные клетки; протеазы; повреждение миокарда; цитокиновый шторм.

Как цитировать:
Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Токмачев Р.Е., Фейгельман С.Н., Шишкина В.В., Первеева И.М., Черник Т.А., Архипова Е.Д. Роль протеаз тучных клеток в поражении сердца при новой коронавирусной инфекции // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2025. Т. 33, № 3. С. 465–474. DOI: 10.17816/PAVLOVJ655849 EDN: INVPNY

Рукопись получена: 13.02.2025 **Рукопись одобрена:** 07.04.2025 **Опубликована online:** 30.09.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ655849 EDN: INVPNY

Role of Mast Cell Proteases in Cardiac Damage in New Coronavirus Infection

Andrey V. Budnevskiy[1], Sergey N. Avdeev[2], Evgeniy S. Ovsyannikov[1], Roman E. Tokmachev[1], Sofya N. Feygelman[1] ✉, Viktoriya V. Shishkina[1], Inna M. Perveeva[3], Tatyana A. Chernik[1], Ekaterina D. Arkhipova[1]

[1] N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation;
[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation;
[3] Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is the cause of the global pandemic of 2019–2023. Despite the fact that COVID-19 primarily affects the lung tissue, cardiovascular complications are not uncommon both at the height of the disease, and in the post-COVID period. The presence of previous cardiovascular diseases and advanced age of the patient are proven risk factors of adverse outcomes in COVID-19.

AIM: Based on the analysis of the current literature sources, to determine the role of mast cell proteases in the pathogenesis of cardiovascular complications of COVID-19.

Excessive production of pro-inflammatory cytokines and chemokines by mast cells in the new coronavirus infection conditions the initiation of a severe systemic inflammatory response that affects not only the lung tissue, but also the myocardium. One most significant mechanism of the development of cardiovascular complications in patients with COVID-19 is endothelial dysfunction of the microcirculatory system with the formation of ischemic areas with subsequent local apoptosis of cardiac myocytes.

CONCLUSION: Cardiovascular complications of COVID-19 develop primarily due to the damaging effect of proinflammatory cytokines, the production of which is stimulated by proteases of activated mast cells. Because of small amount of published data, additional investigation is required.

Keywords: COVID-19; mast cells; proteases; myocardial damage; cytokine storm.

To cite this article:
Budnevskiy AV, Avdeev SN, Ovsyannikov ES, Tokmachev RE, Feygelman SN, Shishkina VV, Perveeva IM, Chernik TA, Arkhipova ED. Role of Mast Cell Proteases in Cardiac Damage in New Coronavirus Infection. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2025;33(3):465–474.
DOI: 10.17816/PAVLOVJ655849 EDN: INVPNY

Received: 13.02.2025 **Accepted:** 07.04.2025 **Published online:** 30.09.2025

ECO•VECTOR
The article can be use under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Тучные клетки (ТК) — это многофункциональные эффекторные клетки врожденного иммунитета, происходящие из полипотентных ТК-коммитированных $CD34^+$-стволовых клеток костного мозга, мигрирующих далее в периферическую кровь и большинство экстра-медуллярных органов для последующей дифференцировки и специализации в тканях–мишенях под влиянием факторов роста и цитокинов [1]. ТК играют ключевую роль в иммуновоспалительных реакциях, действуя как важные регуляторы иммунного ответа. Их основная функция заключается в выработке и секреции множества биологически активных веществ, которые влияют на деятельность различных иммунных клеток. Эти медиаторы могут оказывать как *провоспалительное*, так и *противовоспалительное* действие, что делает ТК важными компонентами *инициации воспалительной реакции*, а также ее *контроля* [2].

Секретируемые ТК медиаторы можно разделить на 3 основных класса:

Первый класс — это медиаторы, которые уже предварительно сформированы и хранятся в цитоплазматических гранулах (например, гистамин, серотонин, некоторые протеазы). Они могут быстро высвобождаться в ответ на различные стимулы, например, при аллергической реакции или повреждении тканей.

Второй класс — это липидные медиаторы, которые образуются из мембранных липидов (например, простагландины, лейкотриены) и синтезируются в процессе активации клеток. Данные медиаторы играют важную роль в регуляции сосудистой проницаемости, привлечении иммунных клеток к месту воспаления и усилении боли.

Третий класс — это неосинтезируемые медиаторы, которые образуются в ответ на активацию рецепторов ТК различными стимулами, такими как аллергены, чужеродные микроорганизмы или травмы, например интерлейкины (ИЛ) [1, 2].

При коронавирусной инфекции 2019 года (англ.: *CoronaVirus Disease-19*, COVID-19) возникает избыточная активация ТК, вырабатывающих большое количество провоспалительных цитокинов, которые помимо повреждения легочной паренхимы могут оказывать влияние и на другие органы и системы, в том числе на сердце. В ретроспективном исследовании, проведенном в Китае, у 19,7% из 416 пациентов с COVID-19 были обнаружены признаки повреждения миокарда, а смертность пациентов с повреждением миокарда составила 51,2%, в то время как у пациентов без повреждения миокарда она составила 4,5% [3].

Цель — на основании анализа актуальных литературных источников определить механизмы действия протеаз тучных клеток в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений коронавирусной инфекции 2019 года.

Проведен систематический литературный поиск, включавший в себя оригинальные исследования и литературные обзоры на русском и английском языках, посвященные поражению миокарда при COVID-19, в том числе роли протеаз ТК в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Использовались электронно-поисковая система PubMed и научная электронная библиотека eLibrary.ru.

Первичный поиск статей осуществлялся по ключевым словам: «COVID-19», «тучные клетки» (англ.: *mast cells*) и «сердце» (англ.: *heart*). В соответствии с данными критериями, за период с 2013 по 2024 годы было идентифицировано и отобрано для изучения 224 статьи. Также в анализе использованы две статьи, опубликованные до 2019 года (год выявления новой коронавирусной инфекции), напрямую не связанные с данным заболеванием, однако позволяющие выявить некоторые закономерности в патогенезе поражения сердца при COVID-19.

При изучении резюме выбранных статей было исключено 73 публикации из PubMed и 23 публикации из eLibrary.ru, не связанные с темой данного систематического литературного обзора.

После детального анализа полного текста публикаций было исключено еще 89 статей. Например, в 7 статьях исследовалось влияние ТК на развитие ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома у пациентов без COVID-19. В двух клинических исследованиях был слишком маленький объем выборки (<30), а в четырех публикациях был закрыт полный доступ к полученным результатам.

В итоге, в анализ было включено 39 исследований.

Роль тучных клеток в иммуновоспалительных реакциях, включая COVID-19

Механизм формирования избыточного системного воспалительного ответа на вирусную инфекцию SARS-CoV-2 представлен на рисунке 1.

В ТК находится большое количество внутригранулярных протеаз, которые могут составлять до 35% общего клеточного белка клетки. Их абсолютное большинство принадлежит к семейству *эндопептидаз*, которые связаны с сериновыми протеазами, родственными химотрипсину [1]. Протеазы ТК, играющие наиболее значимую роль в патогенезе COVID-19: триптаза, химаза, карбоксипептидаза А3, каспаза 3 [2].

Триптаза (по классификации ферментов (КФ) 3.4.21.59) представляет собой нейтральную сериновую протеазу с трипсиноподобной специфичностью, гидролизирующую пептидные связи на карбоксильном конце основных остатков, таких как аргинин или лизин, молекулярной массой 134 кДа и тетрамерной структурой, состоящей из нековалентно связанных субъединиц. Триптаза хранится в полностью активной форме в гранулах ТК. У человека описаны пять различных изоформ

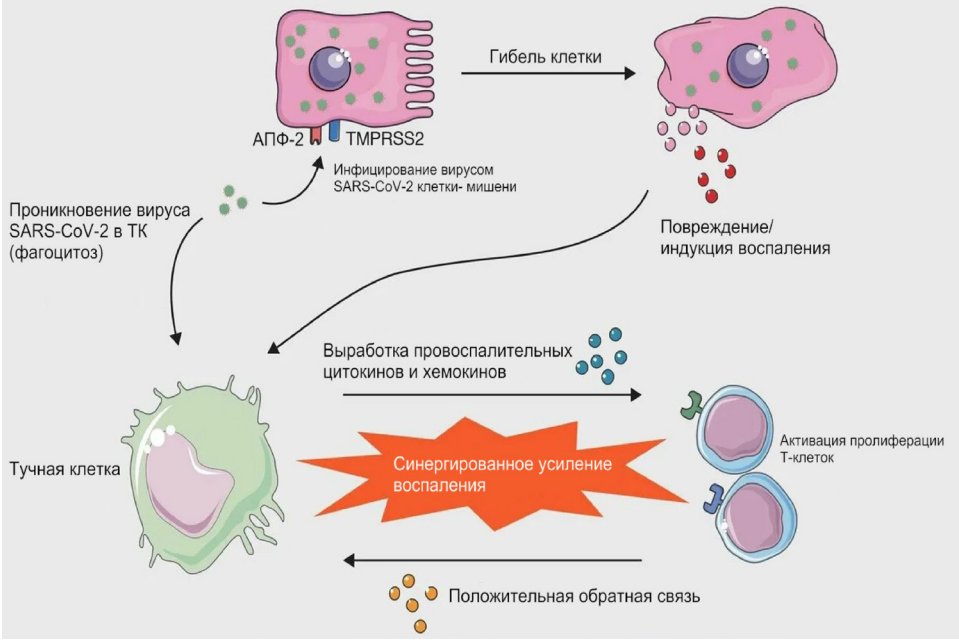

Рис. 1. Механизм формирования избыточного системного воспалительного ответа на вирусную инфекцию SARS-CoV-2: АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа, SARS-CoV-2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2*), TMPRSS2 — трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (*Transmembrane Protease, Serine 2*), ТК — тучная клетка.
Fig. 1. Mechanism of formation of excessive systemic inflammatory response to SARS-CoV-2 viral infection: ACE-2 — type 2 angiotensin-converting enzyme, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-Related CoronaVirus 2, TMPRSS2 — Transmembrane Protease, Serine 2, MC — mast cell.

триптазы: α (высвобождается из ТК в кровоток); β (концентрируется в секреторных гранулах ТК и высвобождается только после дегрануляции); γ, δ и ε-триптаза. Основной протеазой, присутствующей в ТК человека, является β-триптаза [4].

ТК кожи человека при острой и хронической реакции *in vivo* на аллергены выделяют триптазы с гистамином, используемые в качестве диагностических маркеров мастоцитоза и системной анафилаксии. Кроме того, триптазы являются мощными активаторами миграции и пролиферации фибробластов, а также синтеза коллагена, стимулируя восстановление тканей при заживлении ран и фиброзе, индуцируют пролиферацию гладкой мускулатуры дыхательных путей, способствуя гиперплазии гладкомышечных клеток, возникающей при бронхиальной астме [5].

Избыточная продукция ТК триптазы при COVID-19 способствует выработке большого количества провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в развитии «цитокинового шторма», который обеспечивает повреждение не только легочной ткани, но и сердца за счет выраженной вазоконстрикции коронарных сосудов и ишемии миокарда, а также воспалительной инфильтрации кардиомиоцитов [6].

Химаза (КФ 3.4.21.39) представляет собой химотрипсин-подобную сериновую протеазу ТК, которая расщепляет С-концевую сторону белков ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан). Химаза может расщеплять неактивный пептид ангиотензин I с образованием его биоактивного пептида ангиотензина II, а также предшественников матриксной металлопротеиназы-9 (англ.: *Matrix Metalloproteinase-9*, MMP-9) и трансформирующего фактора роста бета (англ.: *Transforming Growth Factor* β, TGF-β) до их активных форм [7].

Химаза также вовлечена в механизмы развития воспаления и аллергии, ангиогенеза и онкогенеза, ремоделирования внеклеточного матрикса соединительной ткани и изменения гистоархитектоники органов. У больных COVID-19 химаза участвует в образовании ангиотензина II и рекрутировании лейкоцитов, а следовательно, поддержании воспалительного процесса в эндотелии. Развитие SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиальной дисфункции капилляров способствует возникновению ишемии миокарда и последующему развитию локального апоптоза кардиомиоцитов, что приводит к усугублению уже имеющейся сердечной недостаточности [2].

Карбоксипептидаза А3 (англ.: *Carboxypeptidase A3*, CPA3) (КФ 3.4.17.1) представляет собой цинк-связывающую металлокарбоксипептидазу семейства M14, аналогичную карбоксипептидазе поджелудочной железы, которая расщепляет С-концевые аминокислотные остатки белков и пептидов. CPA3 участвует в патогенезе онкологических

заболеваний, воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, нарушениях опорно-двигательного аппарата, а также в иммуногенезе. В частности, CPA3 можно рассматривать для оценки тяжести COVID-19, а также в качестве диагностического маркера и фармакологической мишени при лечении ряда патологических состояний [2]. Помимо этого, была обнаружена положительная корреляционная связь повышения CPA3 с фиброзом легочной ткани. Данное явление слабо изучено, однако предполагается, что CPA3 может участвовать в регуляции уровня эндотелина-1, а также в образовании и деградации ангиотензина II [8].

Каспаза (КФ 3.4.22) — семейство цистеиновых протеаз, расщепляющих пептидные связи, образованные с участием аспарагиновой кислоты. Различают инициирующие и эффекторные каспазы. К первым относятся каспазы 8, 9, 10, 12, которые после активации воздействуют на эффекторные каспазы 3, 6, 7, 14. В клетке каспазы присутствуют в форме неактивных мономерных предшественников, для активации которых требуется расщепление проэнзима и последующая димеризация. Механизмы сборки различных каспаз различаются между собой и зависят от типа белка-адаптера, с которым взаимодействует прокаспаза. Каспазы способны активировать друг друга, образуя каспазный каскад. Каспазный каскад может инициироваться двумя различными путями. В первом случае клетка получает внешний сигнал от плазмолеммы, и в качестве инициирующих каспаз выступают каспазы 8, 10. Во втором случае сигналом является повреждение ДНК, и в роли инициирующей каспазы выступает каспаза 9. Но по какому бы пути ни запускался каскад, его эффекторной каспазой является каспаза 3 [9].

Каспазы играют ключевую роль в реализации апоптоза клеток, участвуя в конденсации хроматина и фрагментации ДНК, в том числе при COVID-19. Например, в исследовании S. Karabulut Uzuncakmak и соавт. (2022) экспрессия каспазы 3 напрямую коррелировала с тяжестью течения COVID-19. Причем апоптоз клеток возникает не только в легочной паренхиме, но и в кардиомиоцитах, что подразумевает высокую экспрессию в них данных протеаз [9]. Каспазы способствуют прогрессирующему снижению сократительной функции сердца при сердечной недостаточности, способствуя деградации миофибриллярных белков. Селективное ингибирование протеолитических функций каспазы 3 может стать перспективным подходом к лечению сердечной недостаточности [10].

S. Gebremeskel и соавт. (2021) идентифицировали повышенные уровни химазы, бета-триптазы и CPA3 в сыворотке крови пациентов с COVID-19, что указывает на системную активацию ТК [11].

Одним из наиболее значимых медиаторов ТК является гистамин, продукт декарбоксилирования аминокислоты гистидина. На долю гистамина приходится около 10% сухого вещества ТК. Гистамин оказывает свое действие, связываясь с четырьмя рецепторами H1, H2, H3 и H4 на клетках-мишенях в различных тканях. Основными эффектами гистамина является сокращение гладкомышечных клеток, вазодилатация, повышение проницаемости сосудов и секреции слизи, тахикардия, изменение артериального давления и аритмии, а также стимуляция секреции соляной кислоты в желудке и стимуляция ноцицептивных нервных волокон. Кроме того, известно, что гистамин принимает участие в нейротрансмиссии, иммуномодуляции, кроветворении, заживлении ран, регуляции биоритмов и др. [12].

ТК и вырабатываемый ими гистамин вовлечены в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, включая сердечную недостаточность, в том числе при COVID-19. В сердце гистамин через H1-рецепторы улучшает проводимость атриовентрикулярного узла, а через H2-рецепторы стимулирует ино- и хронотропную активность. Избыточное количество гистамина в сердце, обусловленное дегрануляцией ТК в ответ на инфицирование SARS-CoV-2, способствует сокращению перицитов и эндотелиальных клеток капилляров, что приводит к ишемии и локальному апоптозу кардиомиоцитов [13].

Протеазы ТК индуцируют выработку большого количества провоспалительных цитокинов, оказывающих повреждающее воздействие на миокард, формируют эндотелиальную дисфункцию и апоптоз кардиомиоцитов [14]. Гистамин, один из наиболее значимых медиаторов ТК, помимо вазодилатирующего эффекта способен оказывать проаритмогенное действие на сердце.

Сердечно-сосудистые проявления COVID-19

Сердечно-сосудистые проявления COVID-19 встречаются достаточно часто. Например, острая сердечная недостаточность и ухудшение течения хронической сердечной недостаточности были отмечены у 20–30% госпитализированных пациентов и сопровождались высокими показателями смертности, особенно у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Предполагается, что развитие острого коронарного синдрома у большого числа пациентов с COVID-19 может быть обусловлено разрывом атеросклеротической бляшки, спазмом коронарных сосудов или их микротромбозом, вызванными системной воспалительной реакцией и «цитокиновым штормом». В целом механизмы, лежащие в основе сердечно-сосудистых проявлений, включают повышение нагрузки на миокард, гипоксемию, гиперволемию, повреждение миокарда, аритмии, миокардит, стресс-индуцированную кардиомиопатию, острое повреждение почек и, как отмечалось выше, системную воспалительную реакцию с высвобождением избыточного количества цитокинов и хемокинов [15].

Одним из важных механизмов возникновения сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 является

связывание SARS-CoV-2 с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) для проникновения в клетку. Высокая экспрессия данного фермента наблюдается не только в альвеолярных клетках, но и перицитах сердца, особенно у больных сердечной недостаточностью, что обусловливает большую контагиозность и смертность у данных пациентов. Инфицирование перицитов сердца SARS-CoV-2 вызывает микро- и макрососудистую эндотелиальную дисфункцию. Кроме того, чрезмерная реакция иммунной системы может потенциально дестабилизировать атеросклеротические бляшки, чем можно объяснить более частое развитие острого коронарного синдрома у больных COVID-19, а активированные Т-клетки и макрофаги могут проникать в инфицированный миокард, приводя к развитию молниеносного миокардита и выраженному повреждению сердца. Помимо этого, АПФ-2 обладает противовоспалительной, антиоксидантной и антифибротической активностью, а при инфицировании SARS-CoV-2 уровень данного фермента значительно снижается [16].

У пациентов с COVID-19 также часто встречаются аритмии, причем как впервые возникшие, так и ухудшение уже существующих. K. Liu и соавт. (2020) отметили, что сердцебиение было одним из симптомов у 7,3% пациентов с COVID-19 [17]. К основным типам нарушений ритма и проводимости у пациентов с COVID-19 относились фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. В одном из исследований описывается, что среди 700 пациентов с COVID-19 было зарегистрировано: 9 случаев остановки сердца, 25 случаев фибрилляции предсердий, 9 случаев клинически значимой брадиаритмии и 10 случаев нестойкой желудочковой тахикардии [18]. Среди 241 пациента с COVID-19 распространенность аритмии составила 8,7%, а самой часто встречаемой из них была предсердная тахиаритмия (76,2%). Высокий риск развития аритмии наблюдался у пациентов с сердечной недостаточностью, а у 3,3% больных COVID-19 произошла остановка сердца с последующим летальным исходом во время госпитализации [19]. Потенциальные механизмы развития аритмии у пациентов с COVID-19 до конца не выяснены, однако предположительными вариантами являются: метаболическая дисфункция, миокардит и активация симпатической нервной системы. Нейроиммунные взаимодействия играют важнейшую роль в патогенезе аритмий, а ТК являются важными посредниками между иммунной и нервной системами. В исследовании M. Mohajeri и соавт. (2019) почти у 29% пациентов с системным мастоцитозом, характеризующимся активацией ТК и высвобождением медиаторов, и по меньшей мере у 20% пациентов с синдромом активации ТК наблюдается заметное временное повышение уровня медиаторов, вырабатываемых ТК (например, триптазы) в сыворотке крови, что проявляется в виде аритмии и остановки сердца [20]. Установлено также, что в патогенезе аритмий участвует и иммунная система за счет выработки аутоантител и провоспалительных цитокинов, например фактора некроза опухоли α, ИЛ-1 и ИЛ-6, которые могут быть аритмогенными. ИЛ-6 является важнейшей воспалительной эффекторной молекулой ТК, и ТК являются одними из важных источников ИЛ-6 [21]. Таким образом, возможные факторы риска развития аритмий при COVID-19 могут включать гипоксию, миокардит, аномальный иммунный ответ, ишемию миокарда, нарушение электролитного баланса, метаболическую дисфункцию, активацию симпатической нервной системы, артериальную гипотензию и побочные эффекты лекарственных средств. Стоит отметить, что некоторые препараты для терапии COVID-19 могут удлинять интервал QT и оказывать аритмогенное действие [22].

В международном онлайн-исследовании H.E. Davis и соавт. (2021) с участием 3 762 пациентов кардиологические симптомы, включающие загрудинную боль (~53%), учащенное сердцебиение (~68%), обмороки (~13%), наблюдались у ~86% пациентов в течение 7 месяцев после заражения COVID-19 [23]. Механизмы, вызывающие необратимые повреждения сердца при постковидном синдроме, до сих пор окончательно не изучены. Одним из предположительных механизмов является хронический воспалительный процесс, вызванный персистирующими вирусными очагами в сердце после острой инфекции. При наличии ожирения у пациента воспаление может значительно усиливаться за счет выработки жировой тканью адипокинов, усугубляющих дисфункцию эндотелия посредством разобщения эндотелиальной синтазы оксида азота и выработки активных форм кислорода. В результате в миокарде возникает скрытое повреждение тканей с последующим развитием фиброза, который приводит к уменьшению растяжимости желудочков, нарушению перфузии и повышению жесткости миокарда, снижению сократительной способности и возникновению аритмий. Вторым механизмом отсроченных сердечно-сосудистых осложнений является аутоиммунный ответ на сердечные антигены за счет молекулярной мимикрии [24].

Наиболее частыми проявлениями поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 — прямое повреждение миокарда, аритмии и тромбоэмболические осложнения.

Лабораторные показатели поражения сердечно-сосудистой системы и их прогностическое значение при COVID-19

Протеазы ТК, в особенности триптаза, химаза, карбоксипептидаза А3 и каспазы, вырабатываемые в ответ на вирусную инфекцию COVID-19, оказывают значимое повреждающее действие на миокард как напрямую, так и косвенно. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 являются вторыми по частоте развития после осложнений со стороны дыхательной системы, увеличивают риск

летального исхода. Следовательно, лечащему врачу необходимо своевременно заподозрить их формирование для назначения адекватного лечения с использованием в первую очередь лабораторных методов диагностики.

Показатели сердечных биомаркеров, электрокардиография и трансторакальная эхокардиография играют ключевую роль в стратификации риска и раннем выявлении сердечно-сосудистых осложнений у больных COVID-19 [25]. По последним данным, сердечные биомаркеры, включая натрийуретический пептид и тропонины, могут отражать степень поражения сердечно-сосудистой системы и выраженности воспаления при COVID-19, а также тесно связаны с неблагоприятным прогнозом и высокой вероятностью летального исхода [26].

Z. Qiang и соавт. (2021) ранжировали сердечно-сосудистые маркеры у больных COVID-19 в соответствии с рассчитанным отношением шансов (ОШ). Наибольший коэффициент ОШ (11,83) наблюдался у показателя тропонина Т, что указывает на связь данного биомаркера с тяжестью COVID-19. За ним следуют N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида (англ.: *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) (ОШ 7,57), тропонин I (ОШ 6,32), лактатдегидрогеназа (ЛДГ; ОШ 4,79), D-димер (ОШ 4,10), креатинкиназа (ОШ 3,43) и креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ; ОШ 3,35). Все изученные лабораторные показатели были статистически значимо связаны с тяжелым течением COVID-19, необходимостью интенсивной терапии и уровнем смертности (p <0,01). Наличие сопутствующих сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний, сахарного диабета и ожирения также могут неблагоприятно влиять на прогноз [27].

Повышенный уровень тропонина Т в сердечной мышце был связан с более тяжелым течением острого респираторного дистресс-синдрома и некрозом миокарда. Было выявлено, что уровень тропонина Т оказался значительно выше у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, приведшим к летальному исходу, по сравнению с теми, кто выжил (p=0,008) [28]. Аналогичным образом у многих пациентов с подтвержденным COVID-19 было отмечено повышение уровня сердечных тропонинов в сыворотке крови, при этом были выявлены статистически значимые различия между пациентами, которые умерли, и теми, кто выздоровел. Смертность составила 1,3, 11,1, 36,2 и 91,3% у пациентов с COVID-19 при уровнях высокочувствительного тропонина I ниже 0,006 нг/мл, 0,006–0,04 нг/мл, 0,04–0,78 нг/мл и выше 0,78 нг/мл соответственно. У пациентов с поражением сердца наблюдалось более чем тридцатикратное повышение уровня высокочувствительного тропонина I по сравнению с пациентами без кардиологических проявлений COVID-19 (0,19 нг/мл против <0,006 нг/мл) [3].

Предполагается, что в остром периоде COVID-19 повышение уровня тропонина может быть результатом прямого повреждения клеток миокарда SARS-CoV-2 или следствием «цитокинового шторма», вызванного воспалительными реакциями, которые приводят к формированию миокардита. C. Chen и соавт. (2020) у пациентов с COVID-19 и миокардитом выявили резкое повышение уровня ИЛ-6, который играет ключевую роль в «цитокиновом шторме», формируя гипервоспаление и приводя к выработке ингибитора активатора плазминогена-1, запускающего каскад коагуляционных реакций [29]. Более того, ингибирование передачи сигналов ИЛ-6 при терапии тоцилизумабом достоверно снижало выработку ингибитора активатора плазминогена-1 и устраняло клинические проявления COVID-19. Таким образом, потенциальным механизмом повреждения миокарда может быть «цитокиновый шторм», вызванный ИЛ-6, который приводит к развитию молниеносного миокардита [30]. Однако следует отметить, что «цитокиновый шторм» в дополнение к ухудшению клинического течения COVID-19 приводит к активации ТК, высвобождающих цитокины для поддержания и усиления иммунного ответа.

В некоторых случаях повышение уровня тропонина при COVID-19 было связано с изменениями электрокардиограммы и приводило к госпитализации в отделение интенсивной терапии [31]. Однако, несмотря на подтвержденную прогностическую ценность тропонинов, рутинное определение их уровня все еще является предметом споров из-за наличия других факторов, влияющих на исход заболевания.

Мозговой натрий-уретический пептид, широко используемый биомаркер сердечной недостаточности, в исследовании Z. Qiang и соавт. (2021) занимал 2-е место по степени связи данного показателя с тяжестью течения COVID-19 [27]. У больных COVID-19 с поражением сердца уровень NT-proBNP был более чем в 10 раз выше, чем у пациентов без признаков повреждения сердца (1 689 пг/мл против 139 пг/мл) [3]. Было выявлено, что уровень NT-proBNP значительно повышался в процессе госпитализации у пациентов с последующим летальным исходом, при том что у выживших подобных динамических изменений не наблюдалось [15]. Некоторые исследования демонстрируют, что системная воспалительная и прокоагулянтная активность может сохраняться длительное время после госпитализации по поводу COVID-19 с поражением легких, клинические проявления которого значимо связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет после выздоровления [32].

Q. Wu и соавт. (2017) выявили, что у выживших пациентов после атипичной пневмонии липидный обмен остается нарушенным в течение 12 лет после клинического выздоровления, в особенности уровень свободных жирных кислот, что, вероятно, связано с приемом глюкокортикоидов [33]. В инфицировании COVID-19 холестерин и липопротеины играют важную роль. Холестерин через транспортный белок аполипопротеин E усиливает проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени

[34]. В стадии разгара заболевания уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности снижался пропорционально тяжести заболевания COVID-19. Широко используемые гиполипидемические препараты, такие как ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермента А редуктазы (статины), могут играть защитную роль в отношении тяжести заболевания COVID-19, так как холестерин клеточных стенок может способствовать проникновению вируса в клетки через рецепторы АПФ-2, а также обладает плейотропными эффектами — провоспалительным и протромботическим [35]. O. Saeed и соавт. (2020) выявили, что у пациентов с COVID-19, принимавших статины, госпитальная смертность от COVID-19 снизилась на 12% (p <0,01) [36].

ЛДГ, D-димер и креатинкиназа являются менее специфичными биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний, чем NT-proBNP, тропонин T и тропонин I. ЛДГ и креатинкиназа могут использоваться в качестве показателей наличия и тяжести повреждения тканей, в то время как D-димер является важным биомаркером повышенного тромбообразования, особенно при тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и т.д. [37]. В метаанализе B.M. Henry и соавт. (2020) повышенный уровень ЛДГ был связан с шестикратным увеличением вероятности тяжелого течения COVID-19 [38]. КФК-МВ в основном содержится во внешнем плазматическом слое клеток миокарда и является наиболее специфичным изоферментом креатинкиназы для диагностики повреждения миокарда. A. Zinellu и соавт. (2021) провели метаанализ 55 исследований, включавших 11 791 больных COVID-19, у которых оценивалась связь уровня КФК-МВ с тяжестью течения заболевания. Результаты исследований демонстрируют значительное повышение КФК-МВ у больных COVID-19 тяжелого течения, в том числе с летальным исходом, в сравнении с больными COVID-19 легкого и среднетяжелого течения [39].

Таким образом, наиболее значимыми сердечно-сосудистыми маркерами являются тропонин T и тропонин I, NT-proBNP, ЛДГ, D-димер, креатинкиназа и КФК-МВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперактивация тучных клеток вирусными частицами SARS-CoV-2 обусловливает избыточную выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, вплоть до развития «цитокинового шторма», что может значительно ухудшать прогноз COVID-19. Данные иммуновоспалительные реакции возникают не только в легких, но и в сердце, вызывая локальную ишемию кардиомиоцитов с последующим апоптозом поврежденных клеток, что может привести к возникновению или усугублению сердечной недостаточности.

Медиаторы, высвобождаемые тучными клетками, играют значительную роль в патогенезе сердечной недостаточности, развитии ишемии, возникновении аритмий. К сожалению, большая часть патофизиологических и патанатомических аспектов новой коронавирусной инфекции остается не до конца изученной, однако их понимание обеспечит создание новых терапевтических мишеней и подходов к лечению данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.В. Будневский — научное руководство; С.Н. Авдеев — концепция исследования; Е.С. Овсянников, Р.Е. Токмачев — редактирование; С.Н. Фейгельман, В.В. Шишкина, И.М. Первеева — обзор литературы; Т.А. Черник, Е.Д. Архипова — написание текста. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние 3 года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. A.V. Budnevskiy — scientific guidance; S.N. Avdeev — concept of the study; E.S. Ovsyannikov, R.E. Tokmachev — editing; S.N. Feygelman, V.V. Shishkina, I.M. Perveeva — literature review; T.A. Chernik, E.D. Arkhipova — writing the text. All authors approved the manuscript the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.

Ethics approval. Not applicable.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) when creating this work.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not applicable to this work, and no new data were collected or created.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kolesnikova NV. Mast cells in allergic and Infectious Inflammation. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(2):79–84. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-79-84 EDN: DWCKYD
2. Budnevsky AV, Avdeev SN, Ovsyannikov ES, et al. The role of mast cells and their proteases in lung damage associated with COVID-19. *Pulmonologiya.* 2023;33(1):17–26. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-17-26 EDN: KJVTRV
3. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950 EDN: CEEYYG
4. Ma Y, Li B, Zhao X, et al. Computational modeling of mast cell tryptase family Informs selective inhibitor development. *iScience.* 2024;27(9):110739. doi: 10.1016/j.isci.2024.110739 EDN: JDRSFO
5. Joulia R, Puttur F, Stölting H, et al. Mast cell activation disrupts interactions between endothelial cells and pericytes during early life allergic asthma. *J Clin Invest.* 2024;134(6):e173676. doi: 10.1172/jci173676 EDN: RTEIYU
6. Hu Z, Li S, Song X. Cytokine storm with rapidly elevated interleukin–6 indicates sudden death in patients with critical COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;58:30–31. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.08.001 EDN: HFYBGT
7. Abassi Z, Skorecki K, Hamo-Giladi DB, et al. Kinins and chymase: the forgotten components of the renin-angiotensin system and their implications in COVID-19 disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(3):L422–L429. doi: 10.1152/ajplung.00548.2020 EDN: PWKJJP
8. Meneses–Preza YG, Martínez–Martínez R, Meixueiro–Calderón C, et al. Mast Cell Carboxypeptidase A3 is Associated with Pulmonary Fibrosis Secondary to COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2024;25(22):12258. doi: 10.3390/ijms252212258 EDN: YEDSDC
9. Karabulut Uzuncakmak S, Dirican E, Naldan ME, et al. Investigation of CYP2E1 and Caspase-3 Gene Expressions in COVID-19 Patients. *Gene Rep.* 2022;26:101497. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101497 EDN: VDXMPV
10. Yang B, Ye D, Wang Y. Caspase-3 as a therapeutic target for heart failure. *Expert Opin Ther Targets.* 2013;17(3):255–263. doi: 10.1517/14728222.2013.745513
11. Gebremeskel S, Schanin J, Coyle KM, et al. Mast Cell and Eosinophil Activation Are Associated With COVID-19 and TLR-Mediated Viral Inflammation: Implications for an Anti-Siglec-8 Antibody. *Front Immunol.* 2021;12:650331. doi: 10.3389/fimmu.2021.650331 EDN: PVNWMK
12. Levick SP. Histamine receptors in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(4):1355–1372. doi: 10.1007/s10741-021-10166-x EDN: TRFLDO
13. Fremont–Smith M, Gherlone N, Smith N, et al. Models for COVID-19 early cardiac pathology following SARS-CoV-2 infection. *Int J Infect Dis.* 2021;113:331–335. doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.052 EDN: FUYYOP
14. Budnevsky AV, Avdeev SN, Ovsyannikov ES, et al. Role of Transforming Growth Factor-β in Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis in COVID-19, Post-COVID Syndrome, Oncological and Chronic Inflammatory Lung Diseases. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2024;32(3):499–510. doi: 10.17816/PAVLOVJ625007 EDN: VIKVBP
15. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017 EDN: PBIUYD
16. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666–1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106 EDN: QAKEIM
17. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1025–1031. doi: 10.1097/cm9.0000000000000744 EDN: CCJDXO
18. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439–1444. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016 EDN: PJJRCQ
19. Pimentel M, Magalhães APA, Novak CV, et al. Arritmias Cardíacas em Pacientes com COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(5):1010–1015. (In Portug.) doi: 10.36660/abc.20200963 EDN: YGRSHA
20. Mohajeri M, Kovanen PT, Bianconi V, et al. Mast cell tryptase — Marker and maker of cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther.* 2019;199:91–110. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.03.008 EDN: PPMNQQ
21. Wang Y, Liu Z, Zhou W, et al. Mast cell stabilizer, an anti-allergic drug, reduces ventricular arrhythmia risk via modulation of neuroimmune interaction. *Basic Res Cardiol.* 2024;119(1):75–91. doi: 10.1007/s00395-023-01024-y EDN: XELLTI
22. Shao H-H, Yin R-X. Pathogenic mechanisms of cardiovascular damage in COVID-19. *Mol Med.* 2024;30(1):92. doi: 10.1186/s10020-024-00855-2 EDN: ELTOGS
23. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019 EDN: URWQAI
24. Blagova O, Varionchik N, Zaidenov V, et al. Anti-heart antibodies levels and their correlation with clinical symptoms and outcomes in patients with confirmed or suspected diagnosis COVID-19. *Eur J Immunol.* 2021;51(4):893–902. doi: 10.1002/eji.202048930 EDN: UFSPPS
25. Gilad V, De Marzo V, Guglielmi G, et al. Cardiac point-of-care ultrasound in hospitalized coronavirus disease-2019 patients: findings and association with outcome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2022;23(1):e3–e7. doi: 10.2459/jcm.0000000000001177 EDN: RWWAJR
26. Metkus TS, Sokoll LJ, Barth AS, et al. Myocardial Injury in Severe COVID-19 Compared with Non-COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Circulation.* 2021;143(6):553–565. doi: 10.1161/circulationaha.120.050543 EDN: VCRLRK
27. Qiang Z, Wang B, Garrett BC, et al. Coronavirus disease 2019: a comprehensive review and meta–analysis on cardiovascular biomarkers. *Curr Opin Cardiol.* 2021;36(3):367–373. doi: 10.1097/hco.0000000000000851 EDN: XWUOCM
28. Luchian M-L, Motoc AI, Lochy S, et al. Troponin T in COVID-19 hospitalized patients: kinetics matter. *Cardiol J.* 2021;28(6):807–815. doi: 10.5603/cj.a2021.0104 EDN: SRCSJH
29. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020;45(3):230–232. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z EDN: OBIAGW
30. Kang S, Tanaka T, Inoue H, et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(36):22351–22356. doi: 10.1073/pnas.2010229117 EDN: ZZMVCA
31. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, et al. Association of Troponin Levels With Mortality in Italian Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1274–1280. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3538 EDN: IKBEOQ
32. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(7):1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850 EDN: NJBBLR
33. Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep.* 2017;7(1):9110. doi: 10.1038/s41598-017-09536-z EDN: YNKRLC
34. Wang H, Yuan Z, Pavel MA, et al. The role of high cholesterol in age-related COVID-19 lethality. *J Biol Chem.* 2023;299(6):104763. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104763 EDN: ARJZDO
35. Wei X, Zeng W, Su J, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol.* 2020;14(3):297–304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008 EDN: PZQTOO

36. Saeed O, Castagna F, Agalliu I, et al. Statin Use and In-Hospital Mortality in Patients With Diabetes Mellitus and COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(24):e018475. doi: 10.1161/jaha.120.018475 EDN: DTDZRB
37. Galland J, Thoreau B, Delrue M, et al. White blood count, D-dimers, and ferritin levels as predictive factors of pulmonary embolism suspected upon admission in noncritically ill COVID-19 patients: The French multi-center CLOTVID retrospective study. *Eur J Haematol.* 2021;107(2):190–201. doi: 10.1111/ejh.13638 EDN: OMKPLT
38. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: a pooled analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(9):1722–1726. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.073 EDN: HZIHZI
39. Zinellu A, Sotgia S, Fois AG, Mangoni AA. Serum CK-MB, COVID-19 severity and mortality: an updated systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Adv Med Sci.* 2021;66(2):304–314. doi: 10.1016/j.advms.2021.07.001 EDN: IMKMJC

ОБ АВТОРАХ

***Фейгельман Софья Николаевна**;
адрес: Российская Федерация, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;
ORCID: 0000-0003-4128-6044;
eLibrary SPIN: 1645-1203;
e-mail: s.feygelman@gmail.com

Будневский Андрей Валериевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-1171-2746;
eLibrary SPIN: 7381-0612;
e-mail: budnev@list.ru

Авдеев Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-5999-2150;
eLibrary SPIN: 1645-5524;
e-mail: serg_avdeev@list.ru

Овсянников Евгений Сергеевич, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-8545-6255;
eLibrary SPIN: 7999-0433;
e-mail: ovses@yandex.ru

Токмачев Роман Евгеньевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-6379-4635;
eLibrary SPIN: 5922-6679;
e-mail: r-tokmachev@mail.ru

Шишкина Виктория Викторовна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9185-4578;
eLibrary SPIN: 9339-7794;
e-mail: 4128069@gmail.com

Первеева Инна Михайловна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5712-9302;
eLibrary SPIN: 5995-6533;
e-mail: perveeva.inna@yandex.ru

Черник Татьяна Александровна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-1371-0848;
eLibrary SPIN: 8102-8569;
e-mail: ch01@mail.ru

Архипова Екатерина Дмитриевна;
ORCID: 0009-0002-4960-334X;
eLibrary SPIN: 4813-2508;
e-mail: e.pavlykevich@bk.ru

AUTHORS' INFO

***Sofya N. Feygelman**;
address: 10 Studencheskaya st, Voronezh, Russian Federation, 394036;
ORCID: 0000-0003-4128-6044;
eLibrary SPIN: 1645-1203;
e-mail: s.feygelman@gmail.com

Andrey V. Budnevskiy, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-1171-2746;
eLibrary SPIN: 7381-0612;
e-mail: budnev@list.ru

Sergey N. Avdeev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-5999-2150;
eLibrary SPIN: 1645-5524;
e-mail: serg_avdeev@list.ru

Evgeniy S. Ovsyannikov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-8545-6255;
eLibrary SPIN: 7999-0433;
e-mail: ovses@yandex.ru

Roman E. Tokmachev, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-6379-4635;
eLibrary SPIN: 5922-6679;
e-mail: r-tokmachev@mail.ru

Viktoriya V. Shishkina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-9185-4578;
eLibrary SPIN: 9339-7794;
e-mail: 4128069@gmail.com

Inna M. Perveeva, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5712-9302;
eLibrary SPIN: 5995-6533;
e-mail: perveeva.inna@yandex.ru

Tatyana A. Chernik, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-1371-0848;
eLibrary SPIN: 8102-8569;
e-mail: ch01@mail.ru

Ekaterina D. Arkhipova;
ORCID: 0009-0002-4960-334X;
eLibrary SPIN: 4813-2508;
e-mail: e.pavlykevich@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author