



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-181-189

УДК 616.155.36:[616.9:578.834.1]

EDN: FQJELC



А. В. Будневский¹, С. Н. Авдеев², Е. С. Овсянников¹, И. А. Савушкина¹,
О. Н. Чопоров¹, В. В. Шишкина^{1,3}, А. В. Перцев*¹, И. М. Первеева⁴, Н. Г. Алексеева⁴

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, Воронеж, Россия

²— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³— Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия

⁴— Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж, Россия

К ВОПРОСУ О РОЛИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК И ИХ ПРОТЕАЗ В ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

A. V. Budnevsky¹, S. N. Avdeev², E. S. Ovsyannikov¹, I. A. Savushkina¹,
O. N. Choporov¹, V. V. Shishkina^{1,3}, A. V. Pertsev*¹, I. M. Perveeva⁴, N. G. Alekseeva¹

¹— Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Faculty Therapy, Voronezh, Russia

²— Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

³— Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

⁴— State Healthcare Institution "Voronezh Regional Hospital No.1", Voronezh, Russia

On the Role of Mast Cells and Their Proteases in the Severe COVID-19

Резюме

В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в процессе исследования патогенеза и поиска методов лечения возник вопрос о роли тучных клеток и их протеаз в течении данного заболевания. **Цель** данной работы — определение значения тучных клеток и их протеаз (химазы и триптазы) в патогенезе COVID-19 тяжелого течения. **Материалы и методы.** В исследование включены 55 пациентов: 29 мужчин (52,7%) и 26 женщин (47,3%) в возрасте 67 [62;71] лет с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелого течения с летальным исходом. Проводился анализ микропрепаратов аутопсийного материала легких пациентов с COVID-19 с определением представительства тучных клеток и анализом протеазного профиля и дегрануляционной активности. Проведен корреляционный анализ между показателями тучных клеток и клинико-лабораторными данными пациентов. **Результаты.** Обнаружено увеличение количества тучных клеток и их дегрануляционной активности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ожирением, хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца и острым нарушением мозгового кровообращения. Отмечено истощение процессов дегрануляции триптаза-позитивных тучных клеток по мере увеличения продолжительности заболевания: содержание одиночных триптаза-позитивных тучных клеток (в %) отрицательно коррелирует с продолжительностью заболевания и госпитализации ($p=0,015$, $r=-0,327$ и $p=0,006$, $r=-0,368$, соответственно), содержание фрагментов триптаза-позитивных тучных клеток (в %) положительно коррелирует с продолжительностью госпитализации ($p=0,007$, $r=0,357$). Установлены положительные взаимосвязи уровней свободного билирубина и аланинаминотрансферазы с содержанием одиночных

*Контакты: Александр Владимирович Перцев, e-mail: Pertsev.vrn@yandex.ru

*Contacts: Alexander V. Pertsev, e-mail: Pertsev.vrn@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8984-1831>

триптаза-позитивных тучных клеток (на мм²) ($r=0,340$, $p<0,05$ и $r=0,307$, $p<0,05$, соответственно), а также одиночных дегранулирующих триптаза-позитивных тучных клеток (на мм²) ($r=0,369$, $p<0,05$ и $r=0,363$, $p<0,01$, соответственно), а уровня связанного билирубина с содержанием одиночных триптаза-позитивных тучных клеток (%) ($r=0,415$, $p<0,05$). Уровень кальция сыворотки крови коррелирует с абсолютным общим содержанием одиночных триптаза-позитивных тучных клеток ($p=0,013$, $r=0,457$), а также — дегранулирующих ($p=0,017$, $r=0,441$). Также обнаружена отрицательная корреляция уровня калия с относительным содержанием одиночных триптаза-позитивных тучных клеток без признаков дегрануляции ($p=0,014$, $r=-0,352$). Обнаружены положительные связи уровня общего билирубина на момент поступления и в динамике с содержанием одиночных дегранулирующих химаза-позитивных тучных клеток (на мм²) ($p=0,043$, $r=0,277$ и $p=0,027$, $r=0,317$, соответственно). Показатели мочевины при поступлении положительно коррелируют с абсолютным общим содержанием одиночных химаза-позитивных тучных клеток ($p=0,045$, $r=0,277$), а также отдельно с признаками дегрануляции ($p=0,04$, $r=0,283$). Содержание натрия в крови коррелирует с общим содержанием совместно прилежащих химаза-позитивных тучных клеток ($p<0,05$, $r=0,388$), а также с содержанием совместно прилежащих химаза-позитивных тучных клеток с признаками дегрануляции ($p<0,05$, $r=0,388$). **Заключение.** Отмечаются значимые взаимосвязи между показателями тучных клеток и продолжительностями заболевания и госпитализации, наличием сопутствующих заболеваний, уровнями свободного и связанного билирубина, АЛТ, мочевины, общего белка, натрия, калия, кальция крови. Обнаружено увеличение количества тучных клеток и их дегрануляционной активности у пациентов с коморбидностью: хронической сердечной недостаточностью, ожирением, хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца и перенесенным в прошлом острым нарушением мозгового кровообращения. Выявлено истощение процессов дегрануляции триптаза-позитивных тучных клеток по мере увеличения продолжительности заболевания. Наблюдается участие химазы и триптазы тучных клеток в развитии поражения печени и почек у пациентов с COVID-19, что подтверждает их значение в тяжелом течении заболевания и в перспективе может рассматриваться для разработки патогенетической терапии.

Ключевые слова: тучные клетки, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, химаза, триптаза

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 19.02.2024 г.

Принята к публикации 10.04.2024 г.

Для цитирования: Будневский А. В., Авдеев С. Н., Овсянников Е. С. и др. К ВОПРОСУ О РОЛИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК И ИХ ПРОТЕАЗ В ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 181-189. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-181-189. EDN: FQJELC

Abstract

During the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 the question about the importance of mast cells and their proteases arose. **The aim** of this study is to determine the role of mast cells and their proteases chymase and tryptase in the pathogenesis of severe COVID-19. **Materials and methods.** The study included 55 patients: 29 male (52,7%) and 26 female (47,3%) aged 67 [62;71] years with severe COVID-19 and fatal outcome. An analysis of postmortem lung biopsies of patients with COVID-19 was carried out, determining the representation of mast cells, protease profile and degranulation activity. A correlation analysis was carried out between mast cell and clinical and laboratory parameters of patients. **Results.** Increased number of mast cells and their degranulation activity were found in patients with chronic heart failure, obesity, chronic kidney disease, coronary heart disease and acute cerebrovascular accident. Degranulation of tryptase-positive mast cells are depleted as the duration of the disease increases: the content of single tryptase-positive mast cells (%) negatively correlates with the duration of the disease and hospitalization ($p=0,015$, $r=-0,327$ and $p=0,006$, $r=-0,368$, respectively), the content of tryptase-positive mast cells fragments (%) correlates with the duration of hospitalization ($p=0,007$, $r=0,357$). Correlations were established between the levels of non-conjugated bilirubin and alanine aminotransferase with the content of single tryptase-positive mast cells (per mm²) ($r=0,340$, $p<0,05$ and $r=0,307$, $p<0,05$, respectively), as well as single degranulated tryptase-positive mast cells (per mm²) ($r=0,369$, $p<0,05$ and $r=0,363$, $p<0,01$, respectively), and the level of conjugated bilirubin with the content of single tryptase-positive mast cells (%) ($r=0,415$, $p<0,05$). The blood calcium level correlates with the absolute total content of single tryptase-positive mast cells ($p=0,013$, $r=0,457$), as well as degranulated ($p=0,017$, $r=0,441$). A negative correlation was also found between potassium level and the relative content of single non-degranulated tryptase-positive mast cells ($p=0,014$, $r=-0,352$). Correlations were found between the level of total bilirubin at the time of admission and over time with the content of single degranulated chymase-positive mast cells (per mm²) ($p=0,043$, $r=0,277$ and $p=0,027$, $r=0,317$, respectively). Urea level upon admission positively correlates with the absolute total content of single chymase-positive mast cells ($p=0,045$, $r=0,277$), as well as degranulated ($p=0,04$, $r=0,283$). The potassium level in the blood correlates with the total content of co-adjacent chymase-positive mast cells ($p<0,05$, $r=0,388$), as well as content of co-adjacent degranulated chymase-positive mast cells ($p<0,05$, $r=0,388$). **Conclusion.** Significant correlations were noted between mast cells parameters and duration of the disease and hospitalization, the presence of comorbidities, unconjugated and conjugated bilirubin, ALT, urea, total protein, sodium, potassium and calcium blood levels. An increase in the number of mast cells and their degranulation activity has been found in patients with comorbidities: chronic heart failure, obesity, chronic kidney disease, ischemic heart disease and previous stroke. The revealed depletion of degranulation processes of tryptase-positive mast cells as the duration of the disease increases indicates their role in lung damage. We noted participation of mast cells and their proteases chymase and tryptase in the development of liver and kidney damage in patients with COVID-19, which confirms their importance in the severe course of the disease and may be considered in the future for the development of pathogenetic therapy.

Key words: mast cells, COVID-19, new coronavirus infection, chymase, tryptase

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 19.02.2024

Accepted for publication on 10.04.2024

For citation: Budnevsky A. V., Avdeev S. N., Ovsyannikov E. S. et al. On the Role of Mast Cells and Their Proteases in the Severe COVID-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 181-189. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-181-189. EDN: FQJELC

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, НКИ — новая коронавирусная инфекция, ОПП — острое повреждение почек, ТК — тучные клетки, ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019.

Введение

В конце 2019г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), которая, распространившись, дала начало пандемии. Поиск актуальных методов диагностики, прогнозирования течения и лечения COVID-19 спровоцировал многочисленные цитологические и гистологические исследования прижизненных и аутопсийных материалов пациентов. Тучные клетки (ТК) вызывают исследовательский интерес, продемонстрировав различные аспекты участия в патогенезе НКИ [1,2].

ТК — это иммунные клетки миелоидного ряда, регулирующие функции других иммунных клеток, привлекающие их в очаг воспаления, секретируя хемокины, а также синтезирующие многочисленные цитокины и протеазы. ТК участвуют в развитии аллергических реакций, инфекционных и воспалительных процессов, патогенезе атеросклероза и инфаркта миокарда, бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, ожирения и желудочно-кишечных расстройств, многих видов онкологических заболеваний и т.д. [3,4]. Активированные ТК выделяют более 1000 медиаторов, включая гепарин, гистамин, серотонин, хондроитинсульфат А и С, протеазы (химазу, триптазу и карбоксипептидазу А3), интерлейкин-6, интерлейкин-1-бета, интерлейкин-31, интерлейкин-33, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), простагландины D2 и E2, лейкотриены B4 и C4 и т.д., многие из которых связаны с воспалением и цитокиновым штормом, наблюдаемым при COVID-19 [1].

Как известно, основным проявлением COVID-19 является поражение легких, характеризующееся картиной острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [5]. Острое повреждение печеночной ткани встречается по разным данным в 10–65% случаев, и обусловлено как прямым цитопатическим действием вируса на гепатоциты, так и поражением, опосредованным цитокиновым штормом [6]. Кроме того, имеются данные о поражении почек при COVID-19 в 25–50% случаев, в 15% — острого повреждения почек (ОПП) на фоне противоречивых данных о патогенетической роли ТК и их протеаз [7,8].

Целью данной работы является определение значения ТК и их протеаз химазы и триптазы в патогенезе COVID-19 тяжелого течения путем оценки дегрануляционной активности ТК в аутопсийном материале легких пациентов в зависимости от клинико-лабораторных характеристик пациентов.

Материалы и методы

В исследование были включены 55 пациентов: 29 мужчин (52,7%) и 26 женщин (47,3%) в возрасте 67 [62;71] лет с установленным диагнозом COVID-19

тяжелого течения, внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии, острым респираторным дистресс-синдромом, проходивших лечение в отделениях для лечения пациентов с COVID-19 БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» (Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1») и БУЗ ВО ВОКБ № 1 (Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1») с сентября 2021г по июнь 2022г с летальным исходом.

Продолжительность заболевания составила 15 [12; 22,5] дней, продолжительность госпитализации — 9 [5; 14,5] дней. У пациентов в анамнезе были установлены сопутствующие заболевания, представленные в таблице 1. Оценивались показатели биохимического анализа крови взятого при поступлении и последнего при жизни (свободный и связанный билирубин, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), глюкоза, креатинин, мочевины, общий белок, электролиты крови (калий, натрий, кальций)).

В исследование не включались пациенты с наличием хронических заболеваний органов дыхания (бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких), хронического бронхита, профессиональных заболеваний легких, наличием других (кроме COVID-19) инфекционных заболеваний легких (пневмоний другой этиологии, туберкулеза и др.), тромбоемболии легочной артерии, онкологических, в том числе онкогематологических, заболеваний, гепатита, цирроза печени, хронической сердечной недостаточности (ХСН) выше IIa стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, наличием явлений венозного застоя в малом круге кровообращения, гидроторакса, сахарного диабета 1 и 2 типов, курением в анамнезе, наличием хронической болезни почек (ХБП) (до начала НКИ) с уровнем СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², а также развившимся острым повреждением почек.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения РФ (протокол № 8 от 17 ноября 2021 г).

После смерти пациентов в течение 24 часов на базах патологоанатомических отделений БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» и БУЗ ВО ВОКБ № 1 производился забор аутопсийного материала — репрезентативного участка легочной паренхимы. Аутопсийный материал подвергался фиксации в 10% нейтральном забуференном формалине и заливке в парафин с последующим изготовлением срезов толщиной 5 мкм для окрашивания гематоксилином и эозином, и красителем Гимза и ультратонких срезов толщиной 2 мкм для иммуногистохимического анализа. Иммуногистохимическое окрашивание выполняли по стандартному протоколу, выявляя триптазу и химазу ТК. Идентификацию протеаз проводили

Таблица 1. Исходные клинические характеристики пациентов с COVID-19, включенных в исследование
Table 1. Baseline clinical characteristics of COVID-19 patients in the study

Клиническая характеристика / Clinical characteristic	Значение / Number
Продолжительность заболевания, дней / Duration of disease, days	15 [12; 22,5]
Продолжительность госпитализации, дней / Duration of hospitalization, days	9 [5; 14,5]
Время до госпитализации, дней / Time to hospitalization, days	7 [4,5; 10]
Сопутствующие заболевания: / Comorbidities:	
Гипертоническая болезнь, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	45 (82)
Ишемическая болезнь сердца, n (%) / Coronary artery disease, n (%)	6 (11)
Острое нарушение мозгового кровообращения, острый период n (%) / Acute cerebrovascular accident, acute period, n (%)	6 (11)
Острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенное ранее, n (%) / Previous acute cerebrovascular accident n (%)	4 (7)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%) / Congestive heart failure, n (%)	15 (27)
I стадия*/ Stage I*	6 (11)
IIA стадия*/ Stage IIA*	9 (16)
Ожирение, всего, n (%) / Obesity, total, n (%)	14 (25)
I степени/ Class I	11 (20)
II степени/ Class II	1 (2)
III степени/ Class III	2 (4)
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, n (%) / Chronic tubulointerstitial nephritis, n (%)	8 (15)
Хронический гломерулонефрит, n (%) / Chronic glomerulonephritis, n (%)	3 (5)
Хроническая болезнь почек, n (%) (C1-C2 стадии) / Chronic kidney disease, n (%) (C1-C2 stages)	11 (20)
Лекарственная терапия: / Treatment:	
Антикоагулянтная терапия, n пациентов (%) / Anticoagulant therapy, n patients (%)	55 (100%)
Глюкокортикостероиды, n пациентов (%) / Glucocorticosteroids, n patients (%)	53 (96%)
Фавипиравир, n пациентов (%) / Favipiravir, n patients (%)	27 (49%)
Моноклональные антитела, ингибирующие рецепторы ИЛ-6, n пациентов (%) / IL-6 Inhibitors, n patients (%)	16 (29%)
Ингибиторы янус-киназы, n пациентов (%) / Janus Kinase Inhibitors, n patients (%)	2 (4%)
Моноклональные антитела антагонисты ИЛ-6, n пациентов (%) / Monoclonal antibody against IL-6, n patients (%)	2 (4%)
Антиковидная плазма, n пациентов (%) / Convalescent plasma, n patients (%)	2 (4%)

Примечание: * по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко
Note: * according to the classification of N.D. Strazhesko and V.Kh. Vasilenko

с помощью первичных мышинных антител Anti-Mast Cell Tryptase antibody (клон AA1, #ab2378, разведение 1:4000) и Anti-Mast Cell Chymase antibody (#ab233103, разведение 1:1000). В качестве вторичных антител применяли козы антикроличьи антитела #AS-R1-HRP, которые визуализировали ImmPACT™ DAB Peroxidase Substrat Kit (#SK-4105) по протоколу, указанному в инструкции. Состояние активации ТК оценивали по количественному представителю триптаза- и химаза-позитивных ТК с оценкой показателей их дегрануляции.

Микропрепараты анализировали на базе научно-исследовательского института Экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» с помощью микроскопа ZEISS Axio Imager.A2 с обработкой изображений в программе ZEN 2.3 (Carl Zeiss, Germany). ТК подсчитывали на объективе $\times 40$ с анализом не менее 50 полей зрения. Анализ микропрепаратов включал общий подсчет ТК, с распределением по наличию дегрануляции, а также количественный анализ протеазного профиля (триптаза, химаза) на мм^2 и в % от общего числа ТК.

Результаты подвергались статистической обработке с помощью программы Jami версия 1.6.23, Австралия. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью нормализованных коэффициентов эксцесса и асимметрии, а также критерия Шапиро-Уилка. Корреляционный анализ производился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Значимыми

считали корреляционные связи при $p < 0,05$. Сила связи при $r = 0,01-0,29$ оценивалась как слабая, при $r = 0,3-0,69$ как умеренная, при $r = 0,7-1,0$ как сильная.

Результаты

Нами проанализированы взаимосвязи между показателями ТК, анамнестическими и клинико-лабораторными показателями.

ТК и сопутствующие заболевания

Взаимосвязи, установленные для показателей ТК с сопутствующими заболеваниями представлены в таблицах 2 и 3.

Продолжительность заболевания и госпитализации

Относительное количество одиночных триптаза-позитивных ТК отрицательно коррелирует с продолжительностью заболевания и госпитализации ($p=0,015$, $r=-0,327$ и $p=0,006$, $r=-0,368$, соответственно). Относительное содержание фрагментов триптаза-позитивных ТК положительно коррелирует с продолжительностью госпитализации ($p=0,007$, $r=0,357$). Относительное количество совместно прилежащих триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции положительно коррелирует с общей продолжительностью заболевания и длительностью госпитализации ($p=0,02$, $r=0,312$ и $p=0,016$, $r=0,324$, соответственно).

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа наличия сопутствующих заболеваний и показателей триптаза-позитивных ТК в аутопсийном материале легких на мм²

Table 2. Results of correlation analysis of the presence of concomitant diseases and tryptase-positive mast cells in lung autopsy material per mm²

Показатели/ Indicators	Одиночные триптаза+ ТК/ Single tryptase+MCs			Совместно прилежащие триптаза+ ТК / Co-adjacent tryptase + MCs			Фрагменты триптаза+ ТК / Tryptase + MCs fragments	Общее количество триптаза+ ТК / Total Tryptase + MCs
	без дегрануляции / Without degranulation	с дегрануляцией / with degranulation	Всего / Total	без дегрануляции / without degranulation	с дегрануляцией / with degranulation	Всего / Total		
ГБ/ АН	-0,0650	0,1637	0,1068	-0,0603	-0,0269	-0,0479	-0,0325	0,0937
ИБС/ IHD	-0,0899	0,0283	-0,0106	-0,1775	-0,0984	-0,1595	-0,2594	-0,0390
ОНМК острый период / stroke Acute period	0,1172	0,0616	0,0925	0,0796	-0,0486	0,0173	0,0804	0,0932
ОНМК перенесенный (вне острого периода) / Previous stroke (outside the acute period)	-0,0404	0,0221	0,0028	-0,0402	0,0672	0,0130	-0,0817	-0,0024
ХСН (I, IIА)** / CHF (I, IIА)**	0,1968	0,3355*	0,3406*	-0,0775	0,0233	-0,0346	0,0412	0,3180*
Ожирение / Obesity	0,3674*	0,2867*	0,3646*	0,1595	-0,0265	0,0754	0,2507	0,3627*
ХБП (С1 и С2) / CKD (C2 and C2)	0,1489	0,4524*	0,4163*	-0,0115	0,1636	0,0840	0,2020	0,4077*

Примечание: В таблице указан коэффициент корреляции Спирмена.

*p <0,05; ** по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко

Условные обозначения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек.

Note: The table shows the Spearman correlation coefficient.

*p <0,05; ** according to the classification of N. D. Strazhesko and V. Kh. Vasilenko

Legends: MCs — mast cells, AH — arterial hypertension, IHD — ischemic heart disease, CHF — chronic heart failure, CKD — chronic kidney disease

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа наличия сопутствующих заболеваний и показателей химаза-позитивных ТК в аутопсийном материале легких на мм²

Table 3. Results of correlation analysis of the presence of concomitant diseases and indicators of chymase-positive MCs in lung autopsy material per mm²

Показатели/ Indicators	Одиночные химаза+ ТК / Single chymase+ MCs			Совместно прилежащие химаза+ ТК / Co-adjacent chymase + MCs			Фрагменты химаза+ ТК / Chymase + MCs fragments	Общее количество химаза+ ТК / Total chymase + MCs
	без дегрануляции / without degranulation	с дегрануляцией / with degranulation	Всего / Total	без дегрануляции / without degranulation	с дегрануляцией / with degranulation	Всего / Total		
ГБ / АН	-0,0540	0,0082	-0,0072	-0,0073	0,0641	0,0641	0,0641	-0,0030
ИБС/ IHD	0,1567	0,5009*	0,5001*	0,0513	-0,0381	-0,0381	-0,0381	0,4983*
ОНМК острый период / stroke Acute period	0,0925	0,0063	0,0311	0,0365	-0,0476	-0,0476	-0,0476	0,0280
ОНМК перенесенный (вне острого периода) / Previous stroke (outside the acute period)	0,0321	0,1304	0,1279	-0,1405	0,4859*	0,4859*	-0,0381	0,1428
ХСН (I, IIА)**/ CHF (I, IIА)**	0,2168	0,3946*	0,4195*	0,0231	-0,0784	-0,0784	-0,0784	0,4149*
Ожирение / Obesity	0,1973	0,1031	0,1481	0,0678	-0,0678	-0,0678	0,1284	0,1503
ХБП (С1 и С2) / CKD (C2 and C2)	-0,0480	0,0091	-0,0047	0,0634	-0,0301	-0,0301	-0,0301	-0,0067

Примечание: В таблице указан коэффициент корреляции Спирмена.

*p <0,05; **стадии ХСН указаны по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко

Условные обозначения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек.

Note: The table shows the Spearman correlation coefficient.

*p <0,05; ** according to the classification of N. D. Strazhesko and V. Kh. Vasilenko

Legends: MCs — mast cells, AH — arterial hypertension, IHD — ischemic heart disease, CHF — chronic heart failure, CKD — chronic kidney disease

Не обнаружено статистически значимых связей между показателями химаза-позитивных ТК и продолжительностями заболевания и госпитализации.

ТК и показатели биохимического анализа крови

Обнаруженные статистически значимые связи показателей триптаза-позитивных ТК с некоторыми показателями биохимического анализа крови (таблицы 4 и 5).

Для АСТ статистически значимые связи с показателями ТК не обнаружены. Увеличение АЛТ у исследуемых пациентов не превышало 1,5 норм, а АСТ — не более 2 норм.

Обнаружены положительные взаимосвязи содержания дегранулирующих одиночных химаза-позитивных ТК на мм² с уровнем общего билирубина крови на момент поступления и в динамике в последнем прижизненном анализе (p=0,043, r=0,277 и p=0,027, r=0,317, соответственно).

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа показателей биохимического анализа крови и триптаза-позитивных ТК (на мм²) в аутопсийном материале легких.

Table 4. Results of correlation analysis of biochemical blood tests and tryptase-positive MCs (per mm²) in lung autopsy material

Показатели / Indicators	Одиночные триптаза+ ТК без дегрануляции, мм2 / Single tryptase + MCs without degranulation, mm2	Одиночные триптаза+ ТК с дегрануляцией, мм2 / Single tryptase + MCs with degranulation, mm2	Одиночные триптаза+ ТК всего, мм2 / Single tryptase + MCs Total, mm2	Совместно прилежащие триптаза+ ТК без дегрануляции, мм2 / Co-adjacent tryptase + MCs without degranulation, mm2	Совместно прилежащие триптаза+ ТК с дегрануляцией, мм2 / Co-adjacent tryptase + MCs with degranulation, mm2	Совместно прилежащие триптаза+ всего, мм2 / Co-adjacent tryptase + MCs total, mm2	Фрагменты триптаза+ ТК, мм2 / Tryptase + MCs fragments, mm2	Общее количество триптаза+ ТК, мм2 / Total amount of tryptase + MCs, mm2
Свободный билирубин, мкмоль/л, № 1 / Unconjugated bilirubin, μmol/L, No. 1	0,219	0,369*	0,340*	-0,233	-0,268	-0,296	-0,161	0,299
Alanine aminotransferase, Ед/л, № 1 / ALT, Ed/l, No1	0,103	0,363**	0,307*	-0,007	0,070	0,032	-0,042	0,284*
Мочевина, ммоль/л, № 1 / Urea, mmol/l, No. 1	0,020	0,336*	0,255	-0,052	0,290*	0,121	0,090	0,252
Мочевина, ммоль/л, № 2 / Urea, mmol/l, No. 2	0,129	0,414**	0,359*	0,067	0,033	0,057	0,014	0,334*
Глюкоза, ммоль/л, № 1 / Glucose, mmol/l, No. 1	0,084	0,056	0,074	0,288*	0,235	0,292*	0,165	0,102

Примечание: В таблице указан коэффициент корреляции Спирмена.

*p < 0,05, **p < 0,01; № 1 — анализ, взятый сразу после поступления в стационар, № 2 — последний анализ

Note: The table shows the Spearman correlation coefficient.

No. 1 — blood test taken upon admission No. 2 — patients' last blood test

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа показателей биохимического анализа крови и триптаза-позитивных ТК (%) в аутопсийном материале легких.

Table 5. Results of correlation analysis of biochemical blood tests and tryptase-positive MCs (%) in lung autopsy material.

Показатели / Indicators	Одиночные триптаза+ ТК без дегрануляции, % / Single tryptase + MCs without degranulation, %	Одиночные триптаза+ ТК с дегрануляцией, % / Single tryptase + MCs with degranulation, %	Одиночные триптаза+ ТК всего, % / Single tryptase + MCs total, %	Совместно прилежащие триптаза+ ТК без дегрануляции, % / Co-adjacent tryptase + MCs without degranulation, %	Совместно прилежащие триптаза+ ТК с дегрануляцией, % / Co-adjacent tryptase + MCs with degranulation, %	Совместно прилежащие триптаза+ всего, % / Co-adjacent tryptase + MCs total, %	Фрагменты триптаза+ ТК, % / Tryptase + MCs fragments, %
Свободный билирубин, мкмоль/л, № 1 / Unconjugated bilirubin, μmol/L, No. 1	-0,055	0,242	0,381*	-0,209	-0,195	-0,265	-0,387*
Свободный билирубин, мкмоль/л, № 2 / Unconjugated bilirubin, μmol/L, No. 2	-0,014	0,082	0,178	0,019	0,156	0,105	-0,379*
Связанный билирубин, мкмоль/л, № 2 / Conjugated bilirubin, μmol/L, No. 2	0,027	0,136	0,415*	-0,119	-0,060	-0,131	-0,382*
Креатинин, мкмоль/л, № 1 / Creatinine, μmol/L, No1	-0,293*	0,189	-0,208	-0,017	0,306*	0,170	0,193
Мочевина, ммоль/л, № 1 / Urea, mmol/l, No. 1	-0,317*	0,268	-0,068	-0,093	0,233	0,076	0,043

Примечание: В таблице указан коэффициент корреляции Спирмена.

*p < 0,05; № 1 — анализ, взятый сразу после поступления в стационар, № 2 — последний анализ

Note: The table shows the Spearman correlation coefficient. No. 1 — blood test taken upon admission No. 2 — patients' last blood test

Показатели мочевины при поступлении положительно коррелируют с абсолютным общим содержанием одиночных химаза-позитивных ТК (p=0,045, r=0,277), а также отдельно с признаками дегрануляции (p=0,04, r=0,283).

Для показателей общего билирубина, свободного билирубина (накануне смерти), связанного билирубина, АЛТ (накануне смерти), креатинина, глюкозы (накануне

смерти) статистически значимые корреляционные связи с показателями триптаза-позитивных ТК на мм² не выявлены.

Для показателей общего билирубина, связанного билирубина (при поступлении), АЛТ, креатинина (накануне смерти), глюкозы статистически значимые корреляционные взаимосвязи с показателями триптаза-позитивных ТК (в %) не выявлены.

Обнаружены положительные взаимосвязи между уровнем общего белка крови и показателями ТК. Уровень общего белка крови положительно коррелирует с абсолютным общим количеством триптаза-позитивных ТК ($p=0,01$, $r=0,353$), одиночных триптаза-позитивных ТК ($p=0,013$, $r=0,340$) и одиночных дегранулирующих триптаза-позитивных ТК ($p=0,004$, $r=0,349$).

Содержание натрия в крови положительно коррелирует с общим содержанием совместно прилежащих химаза-позитивных ТК ($p<0,05$, $r=0,388$), а также с содержанием совместно прилежащих химаза-позитивных ТК с признаками дегрануляции ($p<0,05$, $r=0,388$).

Уровень кальция крови положительно коррелирует с абсолютным количеством одиночных триптаза-позитивных ТК с признаками дегрануляции ($p=0,017$, $r=0,441$), а также с абсолютным количеством одиночных триптаза-позитивных ТК ($p=0,013$, $r=0,457$). Уровень калия крови отрицательно коррелирует с относительным содержанием одиночных триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции ($p=0,014$, $r=-0,352$).

Многообразие установленных взаимосвязей делает целесообразным проведение многофакторного анализа. В ходе дальнейшей работы планируется создание уравнения множественной регрессии с учетом наиболее значимых показателей и представление полученной модели.

Обсуждение

Нами обнаружено увеличение количества ТК и их дегрануляционной активности у пациентов с ХСН, ожирением, ХБП, ИБС и перенесенным в прошлом ОНМК. Общность обнаруженных положительных корреляционных взаимосвязей общего количества химаза-позитивных ТК, а также одиночных химаза-позитивных ТК с признаками дегрануляции с наличием у пациентов ИБС, а также количества совместно-прилежащих химаза-позитивных ТК суммарно и с признаками дегрануляции с наличием перенесенного ОНМК может быть обусловлена участием данной протеазы в развитии атеросклероза. Известно, что ТК могут участвовать в метаболизме липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через стимулирование их фагоцитоза макрофагами. Активированные ТК могут метаболизировать липопротеины высокой плотности (ЛПВП), вызывая деградацию аполипопротеинов ЛПВП. Когда ЛПВП разрушаются ТК в интима сосуда, теряется способность выхода холестерина из макрофагов. Таким образом, ТК могут участвовать в формировании атеросклеротических бляшек в сосудах [3]. Кроме того, ТК участвуют в процессах воспаления посредством цитокинов и хемокинов, вызывая инфильтрацию сосудистой стенки Т-клетками и макрофагами, стимулируют миграцию гладкомышечных клеток из среднего слоя в интиму сосуда через синтез факторов роста, а фактор роста тромбоцитов способствует формированию явлений микротромбоза [3]. Многие авторы указывают на участие ТК в развитии ИБС, в том числе инфаркта миокарда [9]. Принимая во внимание, что одной из основных причин ХСН является ИБС, указанными выше

механизмами можно обосновать и наличие корреляций показателей ТК с наличием ХСН.

ТК стимулируют экспрессию воспалительных цитокинов Th1-клетками, которые активируют адипоциты, продуцируют протеазы для стимуляции ангиогенеза и адипогенеза в жировых тканях [5]. В ходе проведения эксперимента исследователи обнаружили увеличение количества ТК с преобладанием дегранулированных в ткани тимуса крыс с ожирением, что связали с повышением провоспалительной активности при ожирении и предположили, что в условиях избыточного потребления жиров с пищей возникает специфическая адаптивная реакция организма, рост активности фосфолипазы, направленной на повышение деградации липидов, в частности фосфолипидов мембраны клеток, что усиливает процесс дегрануляции [10].

Учитывая полученные корреляционные связи показателей ТК с продолжительностями заболевания и госпитализации в нашей работе, можно предположить об истощении процессов дегрануляции триптаза-позитивных ТК по мере течения заболевания, исходя из уменьшения общего количества одиночных триптаза-позитивных ТК по мере увеличения продолжительности заболевания и госпитализации, увеличения доли ТК без признаков дегрануляции (вероятно, за счет уменьшения процента дегранулирующих) и фрагментов триптаза-позитивных ТК.

Нами обнаружены положительные связи уровня свободного билирубина и АЛТ с количеством триптаза-позитивных ТК и их дегрануляционной активностью. Кроме того, относительное содержание одиночных триптаза-позитивных ТК положительно коррелирует с уровнем связанного билирубина. Абсолютное содержание одиночных химаза-позитивных ТК также однонаправленно изменяется с уровнем общего билирубина. Ранее Masubuchi S. и соавторы (2013) в эксперименте с хомяками на фоне применения ингибитора химазы обнаружили ослабление синдрома синусоидальной обструкции, который выражается в том числе повышением уровня общего билирубина и АЛТ [11].

Известно, что наличие рецепторов ангиотензин-превращающего фермента типа 2 (АПФ2) обуславливает прямое поражение печени при COVID-19 [6]. Обнаружено внелегочное присутствие SARS-CoV-2 в печени, что связано с повышенной экспрессией АПФ2 преимущественно в холангиоцитах по сравнению с гепатоцитами. Нами не оценивались корреляционные взаимосвязи показателей ТК с уровнями гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы, в связи с чем оценить выраженность синдрома холестаза не предоставляется возможным. Нарушение белково-синтетической функции печени зарегистрировано не было. Не исключается роль гепатотоксичности некоторых препаратов, применяемых при НКИ. Некоторые авторы предполагают, что основным механизмом поражения печени является системное высвобождение цитокинов, доказательством чего является связь поражения печени с лимфоцитопенией и уровнем СРБ. Пациенты со значительным повышением уровня АЛТ часто имеют высокие уровни СРБ, D-димера, ферритина и ИЛ-6 [12]. Ввиду того, что

в нашей работе обнаружены взаимосвязи показателей ТК в легких с показателями нарушения функции печени, то, вероятно, речь идет о механизме, опосредованном системным воздействием провоспалительных цитокинов.

Нами обнаружены положительные взаимосвязи общего содержания триптаза-позитивных ТК, а также одиночных триптаза-позитивных ТК с признаками дегрануляции с наличием ХБП. Обнаружена однонаправленная взаимосвязь уровней креатинина и мочевины с дегрануляционной активностью химаза-позитивных ТК. Имеются данные о том, что в основе патогенеза поражения почек лежат иммунологические нарушения, которые запускают реакции цитокинового каскада [7]. Обнаружено значительное увеличение содержания интерлейкинов 6 и 8, и ФНО-альфа, которые синтезируются в том числе ТК, у пациентов ХБП по сравнению с контролем [7]. Известно, что интерлейкин-8 опосредует повреждение почек, повышая проницаемость клубочков и вызывая протеинурию. Интерлейкин-6 стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток, способствуя прогрессированию гломеруллопатии. Кроме того, в повреждении клубочков почек может играть роль ФНО-альфа [13].

Поражение почек при COVID-19 обусловлено несколькими механизмами: инфицированием эпителия почечных канальцев и подоцитов через рецепторы АПФ2, повреждением почек провоспалительными цитокинами при развитии цитокинового шторма, проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), ишемией вследствие SARS-Cov-2-индуцированного септического шока, гипоперфузией и высоким уровнем ангиотензина II, микротромбозом и некоторыми другими механизмами [14]. Полученные нами результаты относительно активности химаза-позитивных ТК противоречат исследованию Madjene L. C. и соавторов (2020), в котором сообщается о мощной противовоспалительной функции мышинной протеазы 4 ТК (функционального аналога химазы ТК человека) при ишемическом повреждении почек — основной причине ОПП [8].

В настоящем исследовании получено, что уровень кальция крови положительно коррелирует с количеством триптаза-позитивных ТК и их дегрануляционной активностью. Полученные результаты согласуются с известными данными о роли кальция как активатора дегрануляции ТК, что ранее было доказано экспериментально [15]. Обнаруженные корреляции уровня натрия крови с дегрануляционной активностью и межклеточным взаимодействием химаза-позитивных ТК, а также отрицательные корреляции уровня калия с относительным содержанием одиночных триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции остаются труднообъяснимыми и требуют дальнейших исследований.

Заключение

Отмечаются значимые взаимосвязи между показателями тучных клеток и клинико-лабораторными и анамнестическими данными пациентов: продолжительностью заболевания и госпитализации, наличием

сопутствующих заболеваний, а также некоторыми показателями биохимического анализа крови (свободным и связанным билирубином, АЛТ, мочевиной, общим белком, натрием, калием, кальцием). Обнаружено увеличение количества ТК и их дегрануляционной активности у пациентов с ХСН, ожирением, ХБП, ИБС и перенесенным в прошлом ОНМК, что может свидетельствовать о повышенном риске развития цитокинового шторма у пациентов с данными сопутствующими заболеваниями.

Выявленное истощение процессов дегрануляции триптаза-позитивных ТК по мере увеличения продолжительности заболевания свидетельствует об их роли в поражении легочной ткани. Кроме того, наблюдается участие тучных клеток, а именно их протеаз химазы и триптазы, в развитии поражения печени и почек у пациентов с COVID-19, что подтверждает их важное значение в тяжелом течении новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Будневский А. В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-000211712746>): разработка концепции и дизайна, научное консультирование, проверка интеллектуального содержания, редактирование текста, окончательное утверждение для публикации рукописи. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Авдеев С. Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-000259992150>): научное консультирование, проверка интеллектуального содержания, редактирование текста, окончательное утверждение для публикации рукописи. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Овсянников Е. С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>): статистическая обработка материала, интерпретация данных, редактирование текста, научное консультирование. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Савушкина И. А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6988-1369>): сбор материала, анализ и интерпретация данных, написание текста, подготовка к публикации. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Чопоров О. Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-499X>): статистическая обработка материала, интерпретация данных, редактирование текста, научное консультирование. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Шишкина В. В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>): редактирование текста, научное консультирование, анализ препаратов. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Перцев А. В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8984-1831>): сбор материала, редактирование текста. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Первеева И. М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9302>): сбор материала, редактирование текста. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Алексеева Н. Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3357-9384>): анализ препаратов, сбор материала. Автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Budnevsky A. V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-000211712746>): concept and design development, scientific consulting, intellectual content review, text editing, final approval before publication. The author agrees to be responsible for all aspects

Avdeev S. N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-000259992150>): scientific consulting, intellectual content review, text editing, final approval before publication. The author agrees to be responsible for all aspects

Ovsyannikov E. S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>): statistical processing of data, analysis of results, text editing, scientific consulting. The author agrees to be responsible for all aspects

Savushkina I. A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6988-1369>): data collecting and processing, analysis of results, text writing, preparation for publication. The author agrees to be responsible for all aspects

O. N. Choporov (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-499X>): statistical processing of data, analysis of results, text editing, scientific consulting. The author agrees to be responsible for all aspects

Shishkina V. V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>): text editing, scientific consulting, histological analysis. The author agrees to be responsible for all aspects.

Pertsev A. V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8984-1831>): data collecting, text editing. The author agrees to be responsible for all aspects.

Perveeva I. M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9302>): data collecting, text editing. The author agrees to be responsible for all aspects.

Alekseeva N. G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3357-9384>): histological analysis, data collecting. The author agrees to be responsible for all aspects.

Список литературы/ References:

1. Brock I., Maitland A. Mast Cells and COVID-19: a case report implicating a role of mast cell activation in the prevention and treatment of Covid-19. *Journal of Vaccines and Vaccination*. 2021; 36-39. doi: 10.21203/rs.3.rs-330667/v2.
2. Будневский А. В., Авдеев С. Н., Овсянников Е. С., и др. Роль тучных клеток и их протеаз в поражении легких у пациентов с COVID-19. *Пульмонология*. 2023;33(1):17-26. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-17-26>
3. Budnevsky A. V., Avdeev S. N., Ovsyannikov E. S., et al. The role of mast cells and their proteases in lung damage associated with COVID-19. *PULMONOLOGIYA*. 2023;33(1):17-26. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-17-26> [in Russian]
4. Kovanen P. T. Mast Cells as Potential Accelerators of Human Atherosclerosis-From Early to Late Lesions. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 11;20(18):4479. doi: 10.3390/ijms20184479.
5. Bais S., Kumari R., Prashar Y., et al. Review of various molecular targets on mast cells and its relation to obesity: A future perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Dec;11 Suppl 2:S1001-S1007. doi: 10.1016/j.dsx.2017.07.029.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). [Электронный ресурс] URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf (Дата обращения: 10.02.2024)
7. Ministry of Health of the Russian Federation. The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 18 (October 26, 2023). [Electronic resource] URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf (date of the application: February 10, 2024) [in Russian]
8. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M. F., et al. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. 2020; 73 (5): 1231-1240. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
9. Латифова Н. Ф., Джафарова Г. А., Эфендиев А. М. и др. Изучение цитокинов и антимикробных пептидов у больных хроническими болезнями почек. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 4: 20 [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29031> (дата обращения: 12.02.2024).
10. Latifova N. F., Dzhafarova G. A., Jefendiev A. M., et al. Study of cytokines and antimicrobial peptides in patients with chronic kidney disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* — Modern problems of science and education. 2019; 4: 20 [Electronic resource] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29031> (date of the application: 12.02.2024). [in Russian]
11. Madjene L. C., Danelli L., Dahdah A., et al. Mast cell chymase protects against acute ischemic kidney injury by limiting neutrophil hyperactivation and recruitment. *Kidney Int*. 2020 Mar;97(3):516-527. doi: 10.1016/j.kint.2019.08.037
12. Kupreishvili K., Fuijkschot W. W., Vonk A. B., et al. Mast cells are increased in the media of coronary lesions in patients with myocardial infarction and may favor atherosclerotic plaque instability. *J Cardiol*. 2017 Mar;69(3):548-554. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.04.018.
13. Порфирьев В. В., Юсов А. А. Метаболические изменения и уровень гистамина в ткани тимуса при экспериментальном ожирении. *Молодой ученый*. 2017; 6 (140): 154-156; [Электронный ресурс] URL: <https://moluch.ru/archive/140/39394/> (дата обращения: 12.02.2024).
14. Porfir'ev V. V., Yusov A. A. Metabolic changes and histamine levels in thymus tissue in experimental obesity. *Molodoy uchenyy* — Young scientist. 2017; 6 (140): 154-156; [Electronic resource] URL: <https://moluch.ru/archive/140/39394/> (date of the application: 12.02.2024). [in Russian].
15. Masubuchi S., Komeda K., Takai S., et al. Chymase inhibition attenuates monocrotaline-induced sinusoidal obstruction syndrome in hamsters. *Curr Med Chem*. 2013;20(21):2723-9. doi: 10.2174/0929867311320210008.
16. Da B. L., Kushner T., El Halabi M., et al. Liver injury in patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019 correlates with hyperinflammatory response and elevated Interleukin-6. *Hepatol Commun*. 2020; 5 (2): 177-188. doi: 10.1002/hep4.1631.
17. Alwahaibi N., Alissaei H., Al-Kalbani A., et al. Evaluation of interleukin-2, interleukin-8, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in hemodialysis and renal transplant patients and healthy controls. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016; 27 (6): 1123-1128. doi: 10.4103/1319-2442.194594.
18. Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98 (1): 219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
19. Гордова В. С., Дьячкова И. М., Сергеева В. Е. и др. Реакция тучных клеток на поступление химических элементов с питьевой водой. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5. [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21918> (дата обращения: 11.02.2024).
20. Gordova V. S., Dyachkova I. M., Sergeeva V. E., et al. The reaction of mast cells to the influx of chemical elements from drinking water. *Modern problems of science and education*. 2015; 5. [Electronic resource] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21918> (date of the application: 11.02.2024). [in Russian]