

УДК 616.127-008.853.6-036.11-02:[616.98:578.834.1]
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-116-126>

Острое повреждение миокарда при новой коронавирусной инфекции: вклад тучных клеток

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

¹ Воронежский государственный медицинский университет (ВГМУ) им. Н.Н. Бурденко
Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет)
Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8-2

³ Воронежская областная клиническая больница № 1 (ВОКБ № 1)
Россия, 394066, г. Воронеж, Московский проспект, 151

РЕЗЮМЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызвавшая масштабную пандемию в 2019–2023 гг., поражает не только легочную ткань, но и другие органы и системы, в том числе сердце, что обуславливает частое развитие у данных пациентов миокардита, аритмий, острого коронарного синдрома, а также ухудшение течения ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Одним из важных механизмов повреждения сердца при COVID-19 является избыточная активация тучных клеток, которые вырабатывают цитокины и хемокины, обладающие провоспалительной активностью, вызывая, таким образом, «цитокиновый шторм» – особую тяжелую форму системной воспалительной реакции, которая может заканчиваться летальным исходом.

Цель литературного обзора заключалась в проведении анализа и обобщении опубликованных данных о сердечно-сосудистых осложнениях при COVID-19, включая влияние протеаз тучных клеток на поражение миокарда.

Ключевые слова: COVID-19, тучные клетки, протеазы, цитокиновый шторм, сердце

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: 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., Будневская С.А. Острое повреждение миокарда при новой коронавирусной инфекции: вклад тучных клеток. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(3):116–126. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-116-126>.

Acute myocardial injury in new coronavirus infection: contribution of mast cells

Budnevsky A.V.¹, Avdeev S.N.², Ovsyannikov E.S.¹, Tokmachev R.E.¹, Feigelman S.N.¹, Shishkina V.V.¹, Perveeva I.M.³, Chernik T.A.¹, Arkhipova E.D.¹, Budnevskaya S.A.¹

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University
10 Studencheskaya St., 394036 Voronezh, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
8-2 Trubetskaya St., 119048 Moscow, Russian Federation

³ Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1
151 Moskovsky Ave., 394066 Voronezh, Russian Federation

ABSTRACT

The new coronavirus infection, COVID-19, led to a global pandemic in 2019–2023. The infection affects not only the lung tissue, but also other organs and systems, including the heart. This causes the frequent development of myocarditis, arrhythmia, and acute coronary syndrome in these patients, as well as worsening of coronary heart disease and chronic heart failure. One of the important mechanisms of heart damage in COVID-19 is the excessive activation of mast cells, which produce cytokines and chemokines with pro-inflammatory activity, thus causing a so-called “cytokine storm” – a special severe form of systemic inflammatory reaction that can be fatal.

The aim of the literature review was to analyze and summarize published data on cardiovascular complications in COVID-19, including the effect of mast cell proteases on myocardial damage.

Keywords: COVID-19, mast cells, cytokine storm, heart

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The source of financing. The authors declare no funding for the study.

For citation: Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Tokmachev R.E., Feigelman S.N., Shishkina V.V., Perveeva I.M., Chernik T.A., Arkhipova E.D., Budnevskaya S.A. Acute myocardial injury in new coronavirus infection: contribution of mast cells. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(3):116–126. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-5-13>.

МЕТОДЫ ПОИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Был проведен систематический литературный поиск, который включал в себя оригинальные исследования, касающиеся поражения миокарда при новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе роль протеаз тучных клеток в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с данным заболеванием. Использовались электронно-поисковая система PubMed и научная электронная библиотека eLIBRARY.ru. Первичный поиск статей осуществлялся по ключевым словам COVID-19, тучные клетки (mast cells) и сердце (heart). Учитывая данные критерии, было идентифицировано и отобрано для изучения 436 статей за период с 1996 по 2024 г.

При изучении резюме выбранных статей были исключены 134 публикации электронно-поисковой системы PubMed и 32 публикации научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru, не связанных с темой дан-

ного систематического литературного обзора. После детального анализа полного текста публикаций были исключены еще 207 статей. Например, в 12 статьях исследовалось влияние тучных клеток 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 (менее 30), а в трех публикациях был закрыт полный доступ к полученным результатам. Для подготовки обзора в анализ включено 41 исследование.

КРАТКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА COVID-19

За период санитарно-эпидемиологических наблюдений в XXI в. было зарегистрировано три значимых эпизода массового распространения коронавирусной инфекции. Общей характеристикой трех

эпидемий являлось первичное инфицирование людей от животных, формирующих природный очаг антропозоонозной инфекции [1].

Впервые эпидемия тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) была зарегистрирована в 2002 г. в Китайской Народной Республике. Случаи заболевания были зафиксированы в 37 странах, а идентификация возбудителя SARS-CoV произведена в 2003 г. [2]. За период эпидемии были подтверждены 8 096 клинических случаев заболевания, в 774 из которых наблюдался летальный исход. С 2004 г. новых случаев инфицирования SARS-CoV выявлено не было [3].

Вторая эпидемия, вызванная представителем группы коронавирусов, произошла в 2012 г. в Саудовской Аравии, спровоцированная коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV) [4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, эпидемия характеризовалась высокой летальностью среди заболевших и составляла 36%. По причине наиболее активного инфицирования людей от верблюдов-дромадеров, выделенные группы риска включали пастухов и работников скотоводов [1]. Кроме того, к подверженным инфицированию относились пациенты, страдающие хроническими заболеваниями легких, хронической болезнью почек, ожирением, сахарным диабетом и иммунодефицитными состояниями [5, 6]. Инфекция получила наиболее значимое распространение среди 27 стран, включая государства Аравийского полуострова и близлежащие к нему. Определение случаев инфицирования MERS-CoV продолжается до настоящего времени [6].

Третий эпизод распространения коронавирусной инфекции был признан наиболее масштабным, произошел в декабре 2019 г. и вскоре получил статус пандемии. Первый международный случай инфицирования был зарегистрирован 13 января 2020 г., а 30 января была доказана возможность передачи инфекции от человека к человеку [7]. В качестве этиологического фактора заболевания был определен коронавирус, названный Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [8]. Природный резервуар идентифицированного SARS-CoV-2 включает летучих мышей, норок, некоторых представителей семейства кошачьих, а также ряд предполагаемых промежуточных хозяев, к которым относят панголинов, хорьков и змей [9]. Восприимчивость человека к данному вирусу обусловлена его высокой аффинностью к человеческому рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [10]. При этом степень контагиозности, вирулентности, скорость репликации и другие характеристики различ-

ных генетических вариантов вируса SARS-CoV-2 переменны [11]. Инфицирование возможно при контакте с больным человеком, а также бессимптомным вирусоносителем. Пути передачи инфекции включают воздушно-капельный (наиболее значимый), воздушно-пылевой и контактно-бытовой. Фекально-оральный путь передачи инфекции считается маловероятным [12].

В Российской Федерации за период пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией (НКИ), было зафиксировано пять значимых подъемов заболеваемости и смертности, называемых волнами. Средний показатель заболеваемости всех зарегистрированных волн составил 248 случаев на 10 тыс. населения, средний общий коэффициент летальности равнялся 2,4%. Наибольшее значение заболеваемости наблюдалось в пятую волну, а смертности – в четвертую [13]. При изучении общемировых закономерностей колебаний заболеваемости в период пандемии было установлено, что стихание волны в среднем происходит через 48 сут независимо от начальных условий, при которых волна возникала [14]. Всемирная организация здравоохранения объявила о завершении пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 5 мая 2023 г. в связи с благоприятной эпидемической обстановкой в отношении заболевания, и на данном этапе патология может рассматриваться как сезонная инфекция [12].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ КОРОНАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Филогенетический анализ генома вируса SARS-CoV-2 позволил отнести его к роду *Betacoronavirus*, семейство *Coronaviridae*. Это РНК-содержащий оболочечный, плеоморфный вирус округлой формы с диаметром частиц 60–140 нм. Геном SARS-CoV-2 на 50% совпадает с геномом SARS-CoV и на 75% – с MERS-CoV [15].

Вирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2, как и возбудители легких респираторных инфекций альфакоронавирусы HCoV-NL63, HCoV-229E и бетакоронавирусы HCoV-OC43 и HCoV-NKU1, для проникновения в клетки используют рецептор АПФ-2, что было впервые выявлено в 2003 г. [16, 17]. Ангиотензинпревращающий фермент-2 – это карбоксипептидаза из 805 аминокислот, которая отщепляет одну аминокислоту от С-конца своих субстратов. АПФ-2, являясь частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, выполняет функцию преобразования ангиотензина I и ангиотензина II в ангиотензин-(1–9) и ангиотензин-(1–7) соответственно [18].

Вирион коронавируса состоит из белков нуклеокапсиды (N), мембраны (M), оболочки (E) и шиповидного белка (S). Проникновение вирусных частиц в клетку опосредуется S-гликопротеином, который, встраиваясь в мембрану вириона в нескольких копиях гомотримера, придает ему коронообразный вид. Гликопротеины многих вирусов, в том числе ВИЧ-1, вируса Эбола и вирусов птичьего гриппа, в инфицированных клетках расщепляются на две субъединицы: внеклеточную и трансмембранную (т.е. расщепление происходит до высвобождения вируса из клетки, которая его производит). Аналогичным образом S-белок некоторых коронавирусов во время их биосинтеза в инфицированных клетках расщепляется на субъединицы S1 и S2, однако S-белок других коронавирусов расщепляется только при достижении следующей клетки-мишени. SARS-CoV-2, как и MERS-CoV, относится к первой категории: его S-белок расщепляется протеинконвертазами в клетках-продуцентах вируса [17].

Таким образом, S-белок зрелого вириона состоит из двух нековалентно связанных субъединиц: субъединица S1 связывается с АПФ-2, а субъединица S2 прикрепляет S-белок к мембране [19]. Взаимодействие рецепторов с вирусными гликопротеинами при наличии специфических триггеров вызывает значительные конформационные изменения в обеих субъединицах, которые сближают вирусную и клеточную мембраны, в конечном итоге создавая пору слияния, через которую вирусный геном попадает в цитоплазму клетки. Для SARS-CoV-2 одним из таких триггеров является расщепление дополнительного участка внутри субъединицы S2, называемого участком S2', который обнажается после взаимодействия с АПФ-2. Расщепление S2'-участка мембранно-связанной сериновой протеазой 2 (TMPRSS2 – Transmembrane protease, serine 2) на поверхности клетки или катепсином L в эндосомальном пузырьке после опосредованного АПФ-2 эндоцитоза высвобождает сливающийся пептид, инициируя образование поры, обеспечивающей проникновение вирусного генома внутрь клетки [20–22].

Анализ моделей на животных и баз данных транскриптомов человека демонстрирует, что экспрессия АПФ-2 в нижних отделах легких представлена только альвеолярными клетками II типа, однако в эпителии бронхов и носа, особенно в реснитчатых клетках, она гораздо выше. Разница в уровне экспрессии АПФ-2 в дыхательных путях отражается в градиенте инфицирования вирусными частицами SARS-CoV-2, при этом реснитчатые клетки носовой полости являются основной мишенью для репликации вируса на ранних стадиях заболевания [23].

Несмотря на то, что воздушно-капельный путь заражения SARS-CoV-2 является доминирующим, самый высокий уровень экспрессии АПФ-2 наблюдается в кишечнике, яичках, почках, миокарде и щитовидной железе [24]. Инфицирование сердца SARS-CoV-2 часто обнаруживалось при вскрытии, а наличие АПФ-2 в клетках толстой кишки и почек было предложено в качестве объяснения желудочно-кишечных и почечных осложнений, вызванных инфекцией SARS-CoV-2 [25, 26]. Экспрессия АПФ-2 в желудочно-кишечном тракте согласуется с тем, что многие коронавирусы передаются не только воздушно-капельным путем, но и фекально-оральным [26]. Воспалительные цитокины, высвобождающиеся во время «цитокинового шторма» при тяжелой форме COVID-19, такие как интерлейкин (IL) 1 β и интерфероны (ИФН) I и III типов, могут повышать экспрессию АПФ-2, потенциально создавая петлю положительной обратной связи для репликации вируса [27].

Сопутствующие заболевания, в том числе артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, хронические заболевания легких, пожилой возраст и курение, являются факторами риска заражения COVID-19, а некоторые из них могут влиять на экспрессию АПФ-2. Широко распространенные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что курение повышает риск тяжелого течения болезни, однако до конца не известно, вызывает ли курение повышение экспрессии АПФ-2 и связано ли это с ухудшением течения инфекции [12]. Многие биохимические исследования продемонстрировали, что экспрессия АПФ-2 повышена в образцах тканей легких курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, а также в легких мышей, подвергавшихся воздействию сигаретного дыма [28, 29].

РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19

Тучные клетки (ТК) – это клетки врожденного иммунитета миелоидного происхождения, которые также принимают участие в реакциях приобретенного иммунитета. Они присутствуют повсеместно в организме, но в основном сосредоточены в легких, дыхательных путях, сердце, желудочно-кишечном тракте, коже, носовой полости и мозговых оболочках. Тучные клетки различаются между собой по ультраструктуре, морфологии, содержанию медиаторов, экспрессии рецепторов, реакции на раздражители и играют важную роль в первой линии защиты от вирусов и бактерий, попадающих в организм. Последние данные свидетельствуют о том, что после попадания в организм коронавирусы активируют

клетки врожденного иммунитета – моноциты/макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки, естественные киллеры (NK-клетки), тучные клетки, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Активация тучных клеток в ответ на вирусную инфекцию выполняет защитную функцию, напрямую противодействуя инфекции и оказывая влияние на иммунную систему [30–32].

Иммунный ответ на COVID-19 можно разделить на физиологический и патологический – чрезмерно активный, способствующий повреждению легких, сердца и других органов, что может значительно утяжелять течение заболевания. Первоначально инфицирование клеток SARS-CoV-2 вызывает локальный иммунный ответ, включающий в себя привлечение ТК, макрофагов и моноцитов в очаг инфекции, выработку ими интерферонов и цитокинов, а также активацию адаптивного иммунного ответа Т- и В-клеток.

В большинстве случаев данный процесс устраняет инфекцию, однако в некоторых случаях возникает дисфункция иммунной системы, что приводит к выраженным повреждениям внутренних органов. При нарушении иммунного ответа происходит гиперактивация иммунных клеток с чрезмерной инфильтрацией моноцитов, макрофагов и Т-клеток в легкие, что вызывает избыточную выработку провоспалительных цитокинов, так называемый цитокиновый шторм, или «синдром высвобождения цитокинов», который в конечном итоге может привести к острому респираторному дистресс-синдрому, отеку легких, а также к другим множественным повреждениям внутренних органов, включая сердце [33–35].

«Цитокиновый шторм» – это потенциально опасная системная гипервоспалительная реакция, которая включает в себя активацию макрофагов, лейкоцитов, тучных клеток, эндотелиальных клеток в результате аутокринного и паракринного эффекта, связанного с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов (например, IL-6, IL-8, IL-1 β , фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), CCL2 (chemokine (C-C motif) ligand), CCL5, IL-17, IL-18, IL-33, CXCL-10 (C-X-C motif chemokine ligand), ИФН- γ , IL-12 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [36]. Вызванная «цитокиновым штормом» лимфопения препятствует выработке иммунной системой противовирусных антител, которые необходимы для уничтожения вирусов [37]. Повышенный уровень IL-6 коррелирует с потребностью в искусственной вентиляции легких и смертностью, а лейкотриены и активные формы кислорода, высвобождаемые нейтрофилами, вызывают повреждение легких, разрушая эндотелиальные клетки и пневмоциты [38].

Поражение сердечно-сосудистой системы в результате «цитокинового шторма», вероятно, обусловлено дисфункцией эндотелия, нестабильностью или разрывом атеросклеротических бляшек, апоптозом кардиомиоцитов и миокардитом. Механизмы эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19 не ограничиваются повышением концентрации провоспалительных цитокинов и включают прямое инфицирование вирусными частицами эндотелиальных клеток, гиперактивность ангиотензина II, активацию комплемента и другие варианты нарушения иммунной регуляции, например образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (neutrophil extracellular trap, NET) [39].

В эндотелиальных клетках различных тканей были обнаружены вирусы SARS-CoV-2, что может способствовать дисбалансу между АПФ-2 и ангиотензином II. Было выявлено, что активация комплемента напрямую коррелировала с микротромбозом у небольшого числа пациентов с COVID-19, а образование NET – с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным COVID-19. Система комплемента распознает вирусные патогены, тем самым активируя врожденный иммунный ответ на вирусные инфекции, в то время как NET-клетки стимулируют секрецию IL-1 β макрофагами и участвуют в развитии атеросклероза, вызывая повреждение и дисфункцию эндотелия.

Более того, было показано, что эндотелиальные клетки, подвергающиеся апоптозу, активируют систему комплемента, что может еще больше усилить секрецию цитокинов, способствуя микротромбозу. Таким образом, прямое инфицирование эндотелиальных клеток вирусными частицами SARS-CoV-2, последующая гиперактивность ангиотензина II и провоспалительные эффекты активации комплемента и формирования NET обеспечивают как прямые, так и косвенные нарушения в работе сердечно-сосудистой системы, усугубляя при этом «цитокиновый шторм» [33].

Повышение уровня цитоплазматического Ca²⁺ в эндотелиальных клетках является ключевым звеном в нарушении межэндотелиальных связей и, следовательно, в повышении проницаемости сосудов. Причиной повышенного притока Ca²⁺ является активация каналов с временным рецепторным потенциалом, которая индуцируется с помощью ФНО- α , вызывая дестабилизацию микротрубочек [33]. J.H. Tinsley и соавт. продемонстрировали роль цитокинов (ФНО- α , IL-1 β и IL-6) в повышении проницаемости сосудов через сигнальные пути протеинкиназы C и киназы легких цепей миозина в культивируемых эндотелиальных клетках микрососудов сердца крыс,

а также воспроизвели полученные результаты *in vivo* на модели сердечной недостаточности у грызунов с ишемией/реперфузией [40].

Таким образом, вызванный «цитокиновым штормом» приток Ca^{2+} в эндотелиальные клетки может быть одним из механизмов, лежащих в основе нарушения межэндотелиальных связей и повышения проницаемости сосудов. Кроме того, вызванная цитокинами стимуляция протеинкиназы С и киназы легких цепей миозина приводит к прямому повреждению сердечной ткани, может усугублять уже имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 встречается достаточно часто [33].

Взаимосвязь между количеством тучных клеток и лабораторными показателями крови у больных COVID-19

Были выявлены положительные корреляционные связи между содержанием триптазоположительных ТК и уровнем палочкоядерных нейтрофилов в общем анализе крови у больных COVID-19, что можно объяснить как локальным воздействием ТК на хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления, так и с системным воздействием ТК на количество нейтрофилов в периферической крови [41].

Положительная корреляционная связь между содержанием триптазоположительных ТК и уровнем эозинофилов крови у больных COVID-19 обусловлена влиянием триптазы на статус активации эозинофилов за счет высвобождения эозинофильной пероксидазы и бета-гексозаминидазы. Кроме того, ТК вовлечены в патогенез других заболеваний, сопровождающихся эозинофилией крови: эозинофильного эзофагита, бронхиальной астмы, хронического риносинусита и т.д. [41].

Положительная корреляционная связь между содержанием триптазоположительных ТК и уровнем базофилов крови у больных COVID-19 гипотетически может быть обусловлена общими для ТК и базофилов активирующими сигналами: через рецепторы $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$; фрагменты комплемента C3a , C4a и C5a ; медиаторы активированных нейтрофилов; некоторые нейромедиаторы [41].

Были обнаружены отрицательные корреляционные связи между абсолютным содержанием единичных карбоксипептидаза АЗ (CPA3) – положительных ТК в аутопсийном материале легких пациентов с COVID-19 и содержанием моноцитов в крови. Известно, что инфицированные SARS-CoV-2 моноциты, макрофаги и ТК вырабатывают провоспалительные цитокины и хемокины, которые способствуют развитию локального воспаления тканей и систем-

ной реакции в виде «цитокинового шторма». Низкая экспрессия АПФ-2 моноцитами/макрофагами у пациентов с COVID-19 также может способствовать развитию патологических реакций из-за провоспалительных свойств ангиотензина II и дисфункции ренин-ангиотензиновой системы [41]. Статистически значимых связей по количеству ТК и общим лейкоцитов установлено не было [41].

Были выявлены положительные корреляционные связи между содержанием CPA3-положительных ТК и уровнем гемоглобина в крови. В эритроцитах пациентов с COVID-19 наблюдался повышенный уровень промежуточных продуктов гликолиза, что сопровождается окислением и фрагментацией мембранных белков. Лабораторные исследования у пациентов с COVID-19 демонстрируют снижение концентрации гемоглобина и патологически повышенную концентрацию ферритина. Уровень СОЭ отрицательно коррелировал с содержанием триптазоположительных ТК и химазоположительных ТК [41].

Статистически значимых взаимосвязей между количеством ТК и уровнем СРБ выявлено не было [41].

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

Хотя макрофаги являются преобладающими клетками врожденной иммунной системы в сердце, ТК также играют важную роль в развитии большого числа кардиометаболических заболеваний. Тучные клетки присутствуют в эндокарде, миокарде и эпикарде, в левом и правом желудочках, предсердиях, а также вокруг коронарных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла, в атеросклеротических бляшках и рядом с сенсорными нейронами [42]. Например, в левом желудочке сердца человека плотность тучных клеток обычно составляет около $5,3 \text{ ТК/мм}^3$, а количество макрофагов примерно в 10 раз выше. Плотность тучных клеток в тканях сердца у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ишемической кардиомиопатией составляет примерно 18 ТК/мм^3 [43].

Сердечно-сосудистые осложнения, часто развивающиеся при COVID-19, могут проявляться в виде аритмий, ухудшения течения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, кардиогенного шока, миокардита или миоперикардита, которые могут возникнуть как во время острой фазы COVID-19, так и в постковидном периоде [44, 45]. Пациенты с уже имеющимися заболеваниями сердца и факторами риска более подвержены сердечно-сосудистым осложнениям COVID-19, более тяжелому течению

заболевания и летальному исходу [46, 47]. Тем не менее данные состояния могут возникнуть даже у пациентов без сопутствующих заболеваний [47]. Независимо от клинической картины, острое повреждение миокарда, определяемое как повышение уровня тропонина в сыворотке крови выше 99-го процентилля верхней границы нормы, было связано с более тяжелым течением COVID-19 и повышенным риском летального исхода [48, 49].

Высокая распространенность одновременного наличия острого повреждения миокарда и клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с тяжелой формой COVID-19 убедительно свидетельствуют в пользу диагноза «острый миокардит», что было первоначально подтверждено двумя сериями вскрытий пациентов с COVID-19 в начале пандемии [50, 51]. Однако по мере публикации последующих серий вскрытий было выяснено, что данные исследования представляют лишь единичные случаи. Из 277 вскрытий умерших от COVID-19, о которых сообщалось в 22 статьях в первый год пандемии, менее чем в 8% были обнаружены гистологические признаки миокардита [52]. Более того, лишь небольшая часть описанных случаев соответствовала бы Далласским или Марбургским критериям Всемирной организации здравоохранения, что делает острый лимфоцитарный миокардит у больных COVID-19 редким заболеванием (<1,4%) [53, 54]. В отличие от этих признаков миокардита, другие острые гистопатологические изменения в сердце – макро- и микрососудистые тромбозы, повреждение эндотелиальных клеток, очаговый некроз, рассеянные повреждения кардиомиоцитов и инфильтраты иммунных клеток без повреждения прилегающих кардиомиоцитов – гораздо чаще встречаются при COVID-19 [55, 56].

Так, в интерстиции миокарда умерших пациентов с COVID-19 наблюдалось увеличение количества макрофагальных инфильтратов, что, согласно гистологическим критериям Далласа, не соответствует диагнозу «миокардит» [53, 57]. Тем не менее плотность интерстициальных CD68+ макрофагов в миокарде была значительно выше у умерших от COVID-19 с миокардитом, чем у умерших от COVID-19 без миокардита. В редких случаях лимфоцитарного миокардита, вызванного COVID-19, плотность CD3+ Т-клеток и CD4+ Т-хелперов в миокарде, но не CD8+ цитотоксических Т-клеток, также была повышена по сравнению с умершими от COVID-19 без миокардита [58, 59]. Предполагается, что инфильтрирующие макрофаги в миокарде пациентов с COVID-19, вероятно, происходят из циркулирующих моноцитов [60].

Стоит отметить, что миокардит возникает через

10–15 сут после появления симптомов COVID-19. Степень повреждения миокарда обусловлена в основном активностью репликации вируса, иммунными и другими механизмами. Ключевую роль в возникновении данного заболевания играет приобретенный Т-клеточный иммунитет. Большинство ученых считают, что отсроченное воспаление миокарда может быть связано по крайней мере с двумя патогенетическими механизмами: во-первых, возникновению субклинического аутоиммунного миокардита способствует «цитокиновый шторм»; во-вторых, повреждение миокарда и (или) молекулярная мимикрия могут вызывать аутоиммунную реакцию [61].

Во время первой волны пандемии в одноцентровом исследовании с использованием как окрашивания гематоксилином и эозином, так и иммуногистохимического окрашивания при вскрытии 69 пациентов с COVID-19 оценивались шесть острых гистопатологических изменений в сердце, которые наблюдались у 97% умерших. Микротромбы были обнаружены у 70% умерших, что делает их наиболее часто выявляемой острой гистопатологией сердца. Повреждение микрососудистых эндотелиальных клеток наблюдалось у 36%, рассеянный некроз отдельных кардиомиоцитов – у 36%, очаговый некроз миокарда без какого-либо прилегающего воспалительного инфильтрата – у 20%, очаговые воспалительные инфильтраты без сопутствующего повреждения кардиомиоцитов – у 17%, очаговый миокардит – всего лишь у 4,6% умерших. В кардиомиоцитах 62% умерших были обнаружены вирусные частицы SARS-CoV-2 [62].

Воздействие COVID-19 на сердце в значительной степени можно охарактеризовать как апоптоз клеток (перицитов, эндотелиальных клеток, кардиомиоцитов), сильные нарушения врожденного иммунного ответа и коагулопатию в виде гиперкоагуляции. Перициты коронарного микроциркуляторного русла являются наиболее вероятной первичной мишенью для инфицирования SARS-CoV-2, хотя некоторые экспериментальные данные подтверждают первичное инфицирование кардиомиоцитов. Инфицирование перицитов приводит к их дисфункции и гибели, что в дальнейшем приводит к потере функциональной поддержки эндотелиальных клеток. Считается, что гибель эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов в значительной степени обусловлена воспалительной реакцией, вызванной SARS-CoV-2, которая также активирует фибробласты, играющие важную роль в иммуопосредованном тромбозе при COVID-19. Нарушение регуляции калликреин-кининовой системы, системы комплемента и каскада коагуляции – все это способствует

возникновению сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19. Многие детали описанных патологических механизмов, в том числе последовательность событий, до конца не изучены [55].

По данным О. Dmytrenko и К. J. Lavine, SARS-CoV-2 влияет на сердечно-сосудистую систему посредством прямого инфицирования клеток миокарда и системного воспаления. Инфицирование кардиомиоцитов через АПФ-2 приводит к нарушению структуры саркомеров, снижению сократительной способности, высвобождению цитокинов и хемокинов, что может приводить к гибели инфицированных клеток. Репликация способствует дальнейшему распространению вируса. Более того, тяжелое повреждение при COVID-19 вызывает системную воспалительную реакцию, которая способствует привлечению иммунных клеток и повышению протромботической активности [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с COVID-19 все больше внимания уделяется изучению поражения сердечно-сосудистой системы, наиболее частыми проявлениями которого являются аритмии, повреждения миокарда и тромбозомболические осложнения. К основным клиническим симптомам относятся непереносимость физических нагрузок, боль в груди и усталость. Недавние исследования, проведенные несколькими группами ученых, продемонстрировали наличие РНК и белков SARS-CoV-2 в миокарде пациентов с COVID-19. Кардиомиоциты и перикарды сердца оказались наиболее восприимчивыми к инфекции, которая способствует высвобождению иммунных медиаторов, изменениям в основных функциях клеток и в конечном итоге к гибели инфицированных клеток. Отмеченное вирусопосредованное влияние на активацию ТК в виде повышения дегрануляции, повышение высвобождения медиаторов также вносит свои патогенетические эффекты в механизм развития повреждения миокарда. Однако большинство литературных данных все еще остаются неоднозначными.

Необходимо отметить, что в разных исследованиях анализировались разные патологии, часто с упором на конкретное поражение сердца (например, некроз миокарда, повреждение эндотелия или воспалительная инфильтрация). В некоторых исследованиях использовалось только обычное окрашивание гематоксилином и эозином, в других применялось иммуногистохимическое окрашивание. Помимо этого, отсутствовали какие-либо стандартизированные методики и критерии. Кроме того, исследования, проведенные с использованием аутопсийного материала, охватывают несколько волн пандемии

COVID-19, а разные штаммы SARS-CoV-2 могут по-разному влиять на сердце.

Таким образом, можно считать, что даже систематические обзоры ограничены предвзятостью отбора и представления данных [57]. Для более точного понимания механизмов поражения сердца при COVID-19 необходимы дальнейшие исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Львов Д.К., Альховский С.В. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавирусов (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод *Sarbecovirus*), MERS-CoV (подрод *Merbecovirus*). *Вопросы вирусологии*. 2020;65(2):62–70.
2. Machhi J., Herskovitz J., Senan A.M., Dutta D., Nath B., Oleynikov M.D. et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(3):359–386. DOI: 10.1007/s11481-020-09944-5.
3. Зарубин Е.А., Коган Е.А. Патогенез и морфологические изменения в легких при COVID-19. *Архив патологии*. 2021;83(6):54–59.
4. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(19):1814–1820. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721.
5. Rahman A., Sarkar A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: Analyses of risk factors and literature review of knowledge, attitude and practices. *Zoonoses Public Health*. 2022;69(6):635–642. DOI: 10.1111/zph.12952.
6. Apostolopoulos V., Chavda V., Alshahrani N.Z., Mehta R., Satapathy P., Rodriguez-Morales A.J. et al. MERS outbreak in Riyadh: A current concern in Saudi Arabia. *Infez. Med.* 2024;32(2):264–266. DOI: 10.53854/liim-3202-15.
7. Tian H., Liu Y., Li Y., Wu C.H., Chen B., Kraemer M.U.G. et al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. *Science*. 2020;368(6491):638–642. DOI: 10.1126/science.abb6105.
8. Yu W.B., Tang G.D., Zhang L., Corlett R.T. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2/HCoV-19) using whole genomic data. *Zool. Res.* 2020;41(3):247–257. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2020.022.
9. Magatheshvaren Saras M.A., Patro L.P.P., Uttamrao P.P., Rathinavelan T. Geographical distribution of SARS-CoV-2 amino acids mutations and the concomitant evolution of seven distinct clades in non-human hosts. *Zoonoses Public Health*. 2022;69(7):816–825. DOI: 10.1111/zph.12971.
10. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I., Holmes E.C., Garry R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 2020;26(4):450–452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9.
11. Bolze A., Luo S., White S., Cirulli E.T., Wyman D., Dei Rossi A. et al. SARS-CoV-2 variant Delta rapidly displaced variant Alpha in the United States and led to higher viral loads. *Cell Rep. Med.* 2022;3(3):100564. DOI: 10.1016/j.xcrm.

12. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Версия 14 (27.12.2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf
13. Карпова Л.С., Комиссаров А.Б., Столяров К.А., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Пелих М.Ю. и др. Особенности эпидемического процесса COVID19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2023;22(2):23–36. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36.
14. Bali Swain R., Lin X., Wallentin F.Y. COVID-19 pandemic waves: Identification and interpretation of global data. *Heliyon*. 2024;10(3):e25090. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e25090.
15. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. China novel coronavirus investigating and research team. a novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(8):727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
16. Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z. et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):894–904.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.045.
17. Hofmann H., Pyrc K., van der Hoek L., Geier M., Berkhout B., Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(22):7988–7993. DOI: 10.1073/pnas.0409465102.
18. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ. Res.* 2000;87(5):e1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.
19. Shang J., Wan Y., Luo C., Ye G., Geng Q., Auerbach A. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117(21):11727–11734. DOI: 10.1073/pnas.2003138117.
20. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Юсубалиева Г.М., Лесняк В.Н., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика*. 2020;1:7–20. DOI: 10.17816/clinpract26339.
21. Huang I.C., Bosch B.J., Li F., Li W., Lee K.H., Ghiran S. et al. SARS coronavirus, but not human coronavirus NL63, utilizes cathepsin L to infect ACE2-expressing cells. *J. Biol. Chem.* 2006;281(6):3198–3203. DOI: 10.1074/jbc.M508381200.
22. Bayati A., Kumar R., Francis V., McPherson P.S. SARS-CoV-2 infects cells after viral entry via clathrin-mediated endocytosis. *J. Biol. Chem.* 2021;296:100306. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100306.
23. Hou Y.J., Okuda K., Edwards C.E., Martinez D.R., Asakura T., Dinno K.H. 3rd et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell*. 2020;182(2):429–446.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.042.
24. Wang Y., Wang Y., Luo W., Huang L., Xiao J., Li F. et al. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells. *Int. J. Med. Sci.* 2020;17(11):1522–1531. DOI: 10.7150/ijms.46695.
25. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1281–1285. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
26. Jackson C.B., Farzan M., Chen B., Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022;23(1):3–20. DOI: 10.1038/s41580-021-00418-x.
27. Zhuang M.W., Cheng Y., Zhang J., Jiang X.M., Wang L., Deng J. et al. Increasing host cellular receptor-angiotensin-converting enzyme 2 expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV (or SARS-CoV-2) infection. *J. Med. Virol.* 2020;92(11):2693–2701. DOI: 10.1002/jmv.26139.
28. Jacobs M., Van Eeckhoutte H.P., Wijnant S.R.A., Janssens W., Joos G.F., Brusselle G.G. et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur. Respir. J.* 2020;56(2):2002378. DOI: 10.1183/13993003.02378-2020.
29. Leung J.M., Yang C.X., Tam A., Shaipanich T., Hackett T.L., Singhera G.K. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020;55(5):2000688. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020.
30. Колесникова Н.В. Тучные клетки при аллергическом и инфекционном воспалении. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(2):79–84. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-79-84.
31. Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Шишкина В.В., Есауленко Д.И., Филин А.А. и др. Роль тучных клеток и их протеаз в поражении легких у пациентов с COVID-19. *Пульмонология*. 2023;33(1):17–26. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-17-26.
32. Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Алексеева Н.Г., Шишкина В.В., Савушкина И.А. и др. Некоторые аспекты участия карбоксипептидазы а3 тучных клеток в патогенезе COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2024;102(1):26–33. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-1-26-33.
33. Ellison-Hughes G.M., Colley L., O'Brien K.A., Roberts K.A., Agbaedeng T.A., Ross M.D. The role of MSC therapy in attenuating the damaging effects of the cytokine storm induced by COVID-19 on the heart and cardiovascular system. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:602183. DOI: 10.3389/fcvm.2020.602183.
34. Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Савушкина И.А., Чопоров О.Н., Шишкина В.В. 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.
35. Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Kosanovic D., Shishkina V.V., Filin A.A., Esaulenko D.I. et al. Role of mast cells in the pathogenesis of severe lung damage in COVID-19 patients. *Respiratory Research*. 2022;23(1):1–10. DOI: 10.1186/s12931-022-02284-3.
36. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüggen M.C. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and

- mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564–1581. DOI: 10.1111/all.14364.
37. Manjili R.H., Zarei M., Habibi M., Manjili M.H. COVID-19 as an acute inflammatory disease. *J. Immunol.* 2020;205(1):12–19. DOI: 10.4049/jimmunol.2000413.
 38. Vardhana S.A., Wolchok J.D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J. Exp. Med.* 2020;217(6):e20200678. DOI: 10.1084/jem.20200678.
 39. Ravindran M., Khan M.A., Palaniyar N. Neutrophil extracellular trap formation: physiology, pathology, and pharmacology. *Biomolecules*. 2019;9(8):365. DOI: 10.3390/biom9080365.
 40. Tinsley J.H., Hunter F.A., Childs E.W. PKC and MLCK-dependent, cytokine-induced rat coronary endothelial dysfunction. *J. Surg. Res.* 2009;152(1):76–83. DOI: 10.1016/j.jss.2008.02.022.
 41. Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Kosanovic D., Ovsyannikov E.S., Savushkina I.A., Alekseeva N.G. et al. Involvement of mast cells in the pathology of COVID-19: clinical and laboratory parallels. *Cells*. 2024;13(8):711. DOI: 10.3390/cells13080711.
 42. Poto R., Marone G., Galli S.J., Varricchi G. Mast cells: a novel therapeutic avenue for cardiovascular diseases? *Cardiovasc. Res.* 2024;120(7):681–698. DOI: 10.1093/cvr/cvae066.
 43. Patella V., Marino I., Arbustini E., Lamparter-Schummert B., Verga L., Adt M. et al. Stem cell factor in mast cells and increased mast cell density in idiopathic and ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1998;97(10):971–978. DOI: 10.1161/01.cir.97.10.971.
 44. Daugherty S.E., Guo Y., Heath K., Dasmariñas M.C., Jubilo K.G., Samranvedhya J. et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1098. DOI: 10.1136/bmj.n1098.
 45. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.* 2022;28(3):583–590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3.
 46. Tomasoni D., Inciardi R.M., Lombardi C.M., Tedino C., Agostoni P., Ameri P. et al. Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for COVID-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(12):2238–2247. DOI: 10.1002/ejhf.2052.
 47. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 48. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. 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.
 49. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. 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.
 50. Falasca L., Nardacci R., Colombo D., Lalle E., Di Caro A., Nicastri E. et al. Postmortem findings in Italian patients with COVID-19: a descriptive full autopsy study of cases with and without comorbidities. *J. Infect. Dis.* 2020;222(11):1807–1815. DOI: 10.1093/infdis/jiaa578.
 51. Schurink B., Roos E., Radonic T., Barbe E., Bouman C.S.C., de Boer H.H. et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe*. 2020;1(7):e290–e299. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30144-0.
 52. Halushka M.K., Vander Heide R.S. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 post-mortem examinations. *Cardiovasc. Pathol.* 2021;50:107300. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107300.
 53. Aretz H.T., Billingham M.E., Edwards W.D., Factor S.M., Fallon J.T., Fenoglio J.J. Jr. et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* 1987;1(1):3–14.
 54. Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., O'Connell J. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841–842. DOI: 10.1161/01.cir.93.5.841.
 55. Tsai E.J., Čiháková D., Tucker N.R. Cell-specific mechanisms in the heart of COVID-19 patients. *Circ. Res.* 2023;132(10):1290–1301. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321876.
 56. Pellegrini D., Kawakami R., Guagliumi G. et al. Microthrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. *Circulation*. 2021;143(10):1031–1042. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051828.
 57. Sewanan L.R., Clerkin K.J., Tucker N.R., Tsai E.J. How does COVID-19 affect the heart? *Curr. Cardiol. Rep.* 2023;25(3):171–184. DOI: 10.1007/s11886-023-01841-6.
 58. Basso C., Leone O., Rizzo S., De Gaspari M., van der Wal A.C., Aubry M.C. et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur. Heart J.* 2020;41(39):3827–3835. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa664.
 59. Bearse M., Hung Y.P., Krauson A.J., Bonanno L., Boyraz B., Harris C.K. et al. Factors associated with myocardial SARS-CoV-2 infection, myocarditis, and cardiac inflammation in patients with COVID-19. *Mod. Pathol.* 2021;34(7):1345–1357. DOI: 10.1038/s41379-021-00790-1.
 60. Chen S.T., Park M.D., Del Valle D.M., Buckup M., Tabachnikova A., Simons N.W. et al. A shift in lung macrophage composition is associated with COVID-19 severity and recovery. *Sci. Transl. Med.* 2022;14(662):eabn5168. DOI: 10.1126/scitranslmed.abn5168.
 61. 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.
 62. Brenner M.I., Hulke M.L., Fukuma N., Golob S., Zilinyi R.S., Zhou Z. et al. Clinico-histopathologic and single-nuclei RNA-sequencing insights into cardiac injury and microthrombi in critical COVID-19. *JCI Insight*. 2022;7(2):e154633. DOI: 10.1172/jci.insight.154633.
 63. Dmytrenko O., Lavine K.J. Cardiovascular tropism and sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Viruses*. 2022;14(6):1137. DOI: 10.3390/v14061137.

Вклад авторов

Будневский А.В. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи. Авдеев С.Н. – разработка концепции и дизайна. Овсянников Е.С., Токмачев Р.Е. Шишкина В.В., Первеева И.М. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Фейгельман С.Н., Черник Т.А., Будневская С.А., Архипова Е.Д. – анализ и интерпретация данных.

Информация об авторах

Будневский Андрей Валериевич – д-р мед. наук, профессор, заслуженный изобретатель Российской Федерации, зав. кафедрой факультетской терапии, проректор по научно-инновационной деятельности, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, budnev@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пульмонологии, Сеченовский Университет, г. Москва, serg_avdeev@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Овсянников Евгений Сергеевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, ovses@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>

Токмачев Роман Евгеньевич – канд. мед. наук, директор Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, доцент кафедры факультетской терапии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, r-tokmachev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>

Фейгельман Софья Николаевна – ассистент, кафедра факультетской терапии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, s.feigelman@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4128-6044>

Шишкина Виктория Викторовна – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины, зав. кафедрой гистологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, 4128069@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>

Первеева Инна Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; врач-пульмонолог, ВОКБ № 1, г. Воронеж, perveeva.inna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5712-9302>

Черник Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии, зам. начальника центра научных исследований, разработок и трансфера медицинских технологий, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, ch01@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1371-0848>

Архипова Екатерина Дмитриевна – аспирант, кафедра факультетской терапии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, e.pavlykevich@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4960-334X>

Будневская София Андреевна – студентка, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, sofa_budnevskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0623-0243>

(✉) **Фейгельман Софья Николаевна**, s.feigelman@gmail.com

Поступила в редакцию 11.02.2025;
одобрена после рецензирования 03.03.2025;
принята к публикации 20.03.2025