

DOI: 10.7868/S2658655X26050037  
УДК 616.127-002: 612.017.1

Обзорная статья

## Роль тучных клеток в повреждении и ремоделировании сердца при миокардитах

М.П. Морозова<sup>1,\*</sup>, Н.Н. Лысенко<sup>1</sup>, Н.Н. Буслаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,  
Москва, Российская Федерация  
\*E-mail: mormasha@gmail.com

*Аннотация.* Миокардиты представляют собой серьезные воспалительные заболевания сердца, диагностика которых нередко затруднена. В ряде случаев заболевание разрешается спонтанно, однако возможно развитие острой сердечной недостаточности и смерти или формирование хронического ремоделирования миокарда с исходом в дилатационную кардиомиопатию. Клинические признаки миокардитов разнообразны и во многом пересекаются с симптоматикой других сердечно-сосудистых заболеваний, что осложняет диагностику и делает актуальной задачу поиска специфических клинических маркеров заболевания. Золотым стандартом диагностики миокардитов является эндомикардиальная биопсия, которая относится к инвазивной процедуре. Настоящий обзор направлен на систематизацию современных представлений о роли кардиальных тучных клеток в механизмах воспалительного повреждения и ремоделирования миокарда при миокардитах различной этиологии. Особое внимание уделено анализу их медиаторных эффектов и потенциальной возможности фармакологической модуляции активности тучных клеток как одного из направлений патогенетически ориентированной терапии воспалительных заболеваний сердца.

*Ключевые слова:* миокардиты, кардиальные тучные клетки, воспаление, ремоделирование, сердечная недостаточность

*Финансирование.* Исследование выполнено в рамках Государственного задания МЗ РФ «Разработка и лабораторная проверка экспресс-теста для массового скрининга миокардита с помощью иммунохроматографического анализа цельной крови, сыворотки и плазмы человека *in vitro*» (№ 200103056).

*Соблюдение этических стандартов.* В данной работе отсутствуют экспериментальные исследования на человеке или животных.

*Конфликт интересов.* Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

*Вклад авторов в публикацию.* ММП – идея написания обзора; ММП, ЛНН, БНН – поиск и анализ литературных источников на тему обзора; ММП, ЛНН, БНН – написание и редактирование манускрипта; ММП, ЛНН – окончательный дизайн и одобрение финальной версии.

*Ссылка для цитирования:* Морозова М.П., Лысенко Н.Н., Буслаева Н.Н. Роль тучных клеток в повреждении и ремоделировании сердца при миокардитах. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 5. С. 1117–1153.  
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26050037>

DOI: 10.7868/S2658655X26050037

Review

## The Role of Mast Cells in Cardiac Injury and Remodeling in Myocarditis

M.P. Morozova<sup>1,\*</sup>, N.N. Lysenko<sup>1</sup>, N.N. Buslaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation*  
*\*E-mail: mormasha@gmail.com*

**Abstract.** Myocarditis is a serious inflammatory disease of the heart, that is often difficult to diagnose. In some cases, the disease resolves spontaneously, but acute heart failure and death can develop, or chronic myocardial remodeling, leading to dilated cardiomyopathy, can occur. The clinical manifestations of myocarditis are heterogeneous and largely overlap with those of other cardiovascular diseases, which complicates diagnosis and underscores the need to identify specific clinical markers of the disease. The gold standard for diagnosing myocarditis is endomyocardial biopsy, an invasive procedure. This review aims to systematize current knowledge of the role of cardiac mast cells in the mechanisms underlying inflammatory injury and myocardial remodeling in myocarditis of various etiologies. Particular attention is given to the analysis of their mediator effects and the potential for pharmacological modulation of mast cell activity as a strategy for pathogenetically targeted therapy of inflammatory heart diseases.

**Keywords:** myocarditis, cardiac mast cells, inflammation, remodeling, heart failure

**Funding.** The study was carried out within the framework of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation “Development and laboratory validation of a rapid test for mass screening of myocarditis using immunochromatographic analysis of whole blood, serum and human plasma *in vitro*” (No. 200103056).

**Ethics declarations.** This work does not contain any experimental studies on humans or animals.

**Conflict of interests.** The authors of this work declare that they have no conflict of interest.

**Authors contribution.** MMP – conceptualization of the review; MMP, LNN, BNN – literature search and analysis on the review topic; MMP, LNN, BNN – writing and editing of the manuscript; MMP, LNN – final design and approval of the manuscript.

**For Citation:** Morozova M.P., Lysenko N.N., Buslaeva N.N. The role of mast cells in cardiac injury and remodeling in myocarditis. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(5):1117–1153. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26050037>

## МИОКАРДИТ – ВОСПАЛЕНИЕ МИОКАРДА

Миокардиты – это воспалительные поражения миокарда, развивающиеся в ответ на инфекционные, токсические или аутоиммунные триггеры, с разным характером течения и клиническими проявлениями [1–3]. В литературе существуют различия в трактовке термина «миокардит» между отечественной [4] и зарубежной школами [5]. В настоящем обзоре под миокардитами понимаются воспалительные поражения миокарда, верифицируемые морфологически и/или с использованием современных визуализирующих критериев, соответствующих международным рекомендациям [5]. Воспаление миокарда может приводить к различным исходам, в том числе острой сердечной недостаточности, кардиогенному шоку и смерти, либо переходить в хроническое воспаление с развитием фиброзной перестройки ткани (ремоделированием) и дилатационной кардиомиопатии [1–3]. Клиническая картина миокардитов варьируется: состояние может протекать бессимптомно, однако чаще всего сопровождается болью в груди, лихорадкой и одышкой вплоть до развития аритмии и выраженной сердечной недостаточности [2, 3]. Симптоматика миокардитов неспецифична, зависит от этиологии, выраженности и стадии воспалительного процесса и может пересекаться с другими заболеваниями сердца [1–3]. Это затрудняет диагностику миокардитов и, как следствие, своевременное оказание помощи пациенту.

«Золотым стандартом» верификации миокардитов, чаще посмертным, остается эндомикардиальная биопсия сердца с выявлением очагового или диффузного клеточного инфильтрата [1–3]. Исследование инфильтрата помогает определить причину и стадию миокардита. Современным неинвазивным методом диагностики является магнитно-резонансная томография с введением контрастных веществ и позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой [1, 2]. Классификация миокардитов основана на гистологической характеристике воспалительного инфильтрата миокарда: наиболее часто встречается лимфоцитарный миокардит, реже – эозинофильный, саркоидный, полиморфный и гигантоклеточный варианты [2, 3]. Определение типа воспалительного инфильтрата имеет первостепенное значение как для прогноза, так и для выбора терапевтической стратегии [2].

Прогноз при неосложненном вирусном миокардите обычно благоприятный, и большинство пациентов выздоравливает без специального лечения. Об этом свидетельствуют снижение уровня воспалительных маркеров, снижение уровня сердечных маркеров, улучшение работы сердца и отсутствие аритмий. Однако в 30% случаев подтвержденного биопсией миокардита состояние прогрессирует в дилатационную кардиомиопатию, особенно у лиц со значительным снижением фракции выброса левого желудочка и/или аритмиями [1, 2]. Таким образом, поиск диагностически значимого комплекса маркеров миокардита представляет собой актуальную и сложную задачу, поскольку врачу важно не только верифицировать миокардит от других патологий сердца, но и определить стадию воспалительного ответа и потенциальные мишени для терапии и оценить риски неблагоприятного исхода для пациента.

В патогенез миокардита вносят свой вклад механизмы как врожденного, так и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Однако независимо от этиологии в основе воспалительного процесса лежит иммунная реакция в ответ на повреждение кардиомиоцитов [1, 2, 6]. Особое место среди клеток, опосредующих врожденный иммунный ответ, занимают тучные клетки [6, 7]. Несмотря на их небольшое

количество в миокарде, они стоят на «страже» гомеостаза сердечной ткани в норме и влияют на ее перестройку при патологии [6–9].

Целью настоящего обзора является систематизация современных данных о роли кардиальных тучных клеток в механизмах воспалительного повреждения, регуляции иммунного ответа и ремоделирования миокарда при миокардитах различной этиологии. Анализ литературы проведен по базе данных PubMed за последние 15 лет.

## ОСОБЕННОСТИ КАРДИАЛЬНЫХ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

В норме тучные клетки (ТК) в сердце присутствуют в небольшом количестве: у мышей их насчитывается менее 1 на 1 мм<sup>3</sup> ткани, что составляет менее 3% всех CD45<sup>+</sup>-клеток в сердце, а у человека этот показатель еще ниже – около 0,5–1,5% [6, 10, 11]. Наиболее часто кардиальные ТК встречаются в области ушек предсердий, тогда как в перегородке или миокарде желудочков их почти нет (менее 0,1%). Основная масса кардиальных ТК локализуется в эпикарде (около 50%) и миокарде (около 45%), тогда как в эндокарде их практически не обнаруживают, что подтверждено исследованиями на крысах, мышах и человеке. Кроме того, ТК располагаются вдоль коронарных и лимфатических сосудов, а также вблизи нервных окончаний [6, 10, 11]. Кардиальные ТК, выделенные из сердец человека, так же, как и у крыс, относятся к фенотипу соединительнотканых ТК и содержат ферменты химазу и триптазу [6–9, 12].

Как показали исследования на разных линиях мышей с дефицитом ТК [13, 14], в норме эти клетки не оказывают значимого влияния на работу сердца, которая модулируется прежде всего сигналами вегетативной нервной системы. Однако их тесная взаимосвязь с нервными окончаниями позволяет модулировать потоки сигнальной информации между клетками миокарда и поддерживать тканевый гомеостаз [6].

Количество ТК может возрастать в ответ на активацию ангиогенеза в периоды интенсивного роста сердца или в патологических условиях при ремоделировании после миокардита или инфаркта миокарда [6, 8, 9, 15]. Функциональная активность этих клеток очень разнообразна. Они вовлечены в работу локальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС): содержащиеся в гранулах ренин, карбоксипептидаза А и химаза способны расщеплять ангиотензиноген до ангиотензина I и далее – до ангиотензина II. При этом химаза ТК обеспечивает превращение ангиотензина I в ангиотензин II примерно в 20 раз эффективнее, чем ангиотензинпревращающий фермент [6, 16, 17]. Через локальную РАС активированные ТК могут регулировать тонус коронарных сосудов, кровоснабжение миокарда и влиять на процессы вплоть до апоптоза и гипертрофии кардиомиоцитов, реализуя как адаптивные, так и патогенные эффекты в зависимости от их количества, секреторного фенотипа и многообразия сигналов микроокружения [6, 17].

Кардиальные ТК выполняют также трофическую функцию, участвуя в процессах иннервации сердца. Они могут секретировать нейрональный ростовой фактор (NGF) и другие нейротрофины, стимулирующие рост нейронов, а также совместно с фактором стволовых клеток (SCF) и интерлейкином-3 (IL-3) способствовать созреванию предшественников ТК [6, 18–20]. В эмбриогенезе гистамин, высвобождаемый ТК, модулирует пролиферацию и дифференцировку нейронов и глиальных клеток, участвует в синаптической пластичности и в раннем постнатальном периоде, проникая через незрелый гематоэнцефалический барьер, влияет на медиаторные системы

ЦНС [18, 20]. Пересечение симпатических нервов сердца (десимпатизация) повышает число ТК и степень их дегрануляции в миокарде, что подчеркивает важность нейронального контроля в секреторной активности ТК [6, 21].

### ПУТИ АКТИВАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Секреторный профиль кардиальных ТК во многом определяется сигналами микроокружения, что делает их ключевыми регуляторами тканевого гомеостаза в физиологических условиях и, что особенно важно, — при развитии патологических процессов в сердце.

Главным механизмом, запускающим дегрануляцию ТК, является IgE-опосредованный путь, лежащий в основе классической анафилактической реакции немедленного типа [6, 8, 9, 22, 23]. Связывание антигена с IgE, фиксированным на высокоаффинных FcεRI-рецепторах ТК, приводит к их дегрануляции и высвобождению гистамина, триптазы, химазы, а также синтезу лейкотриенов и простагландинов. В условиях миокардита эти медиаторы могут усиливать сосудистую проницаемость, способствовать интерстициальному отеку, влиять на тонус коронарных сосудов и участвовать в ремоделировании внеклеточного матрикса. При этом IgE-зависимый путь активации ТК рассматривается как один из возможных механизмов вовлечения ТК в воспалительный процесс в миокарде у пациентов с аллергической предрасположенностью [24]. Учитывая, что при развитии патологического процесса в сердце число этих клеток значительно увеличивается, значение активации сенсibilизированных кардиальных ТК может быть существенно выше [24, 25].

Кроме того, дегрануляция ТК может быть вызвана связыванием IgG с FcγRI или действием компонентов системы комплемента — C3a и C5a, напрямую индуцирующих выделение гистамина и других медиаторов [22, 26].

При развитии воспалительного процесса в миокарде количество ТК увеличивается и новоприбывшие (рекрутированные) ТК трансформируются в условиях медиаторного фона поврежденной ткани, формируя новый, адаптированный к сигналам микроокружения секреторный фенотип [6, 10, 11]. Такая функциональная гибкость позволяет ТК участвовать как в физиологических процессах, так и на всех стадиях патологического процесса — от начального нарушения гомеостаза ткани до восстановления структуры и функции ткани [10, 11]. Это делает ТК важными посредниками локальных гуморальных и клеточных реакций.

Секреция медиаторов ТК может происходить через различные механизмы, что обеспечивает возможность дифференцированного высвобождения преобразованных медиаторов и регуляцию продукции факторов *de novo* через различные сигнальные пути в зависимости от стадии воспалительного процесса [6, 10, 11, 27]. Благодаря этому ТК становятся одними из ключевых участников патогенеза многих заболеваний, включая миокардит.

### ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ МИОКАРДА

Кардиальные тучные клетки играют ключевую роль в поддержании гомеостаза сердца, являясь первыми клетками, которые реагируют на повреждение миокарда. Они запускают воспалительный ответ в ткани, активируя процессы, направленные на элиминацию погибших клеток, ремоделирование миокарда. Таким образом, тучные клетки, реагируя на сигналы микроокружения и изменяя свой секреторный

профиль, сопровождают все стадии воспалительного ответа — от альтерации до пролиферации, что направлено на восстановление функции миокарда и адаптации его к новым условиям работы [6, 27, 28]. Поскольку регенеративный потенциал миокарда ограничен, то его заживление сопровождается развитием репаративного фиброза, то есть замещением погибших кардиомиоцитов соединительной тканью, — это ухудшает насосную функцию сердца, а также увеличивает риск возникновения аритмий, что имеет неблагоприятный прогноз для жизни [27, 28]. В связи с тем, что кардиальные ТК занимают центральное место в модуляции реакций воспаления в миокарде, перспективной кажется идея фармакологической регуляции активности кардиальных ТК, что могло бы ограничить или даже предотвратить развитие неблагоприятного ремоделирования миокарда.

Посмертная биопсия миокарда условно здоровых лиц и пациентов с идиопатической застойной сердечной недостаточностью выявляет признаки миокардита у четверти обследованных, что подчеркивает трудности прижизненной диагностики состояния [29]. В образцах ткани пациентов с активным миокардитом численная плотность ТК была максимальной (3,92 кл/мм<sup>2</sup>), при пограничном миокардите — 2,76 кл/мм<sup>2</sup>, а в контроле — 0,77 кл/мм<sup>2</sup>, при этом доля дегранулированных ТК составила 27, 18 и 4% соответственно [29]. Скопления ТК ассоциировались с участками фиброза, что указывает на их возможное участие в его формировании. Другое исследование также подтвердило диагностическую значимость количественной оценки тучных клеток: их плотность была выше при остром миокардите (2,4 кл/мм<sup>2</sup>), умеренной — при дилатационной кардиомиопатии (1,4 кл/мм<sup>2</sup>) и минимальной — в контроле (0,5 кл/мм<sup>2</sup>) [30]. При этом увеличение числа тучных клеток коррелировало с выраженностью клеточной инфильтрации и интерстициального фиброза, хотя оценка их дегрануляции не дала дополнительных данных [30]. Эти результаты подтверждают, что количественный анализ кардиальных тучных клеток может служить дополнительным морфологическим критерием для дифференциации воспалительных и невоспалительных поражений миокарда [29, 30].

В экспериментальных исследованиях моделирование вирусного миокардита у мышей линии Balb/c введением вируса Коксаки В3 приводило к значимому увеличению числа кардиальных ТК на 7-, 14- и 28-е сутки опыта по сравнению с интактными животными. Было установлено, что число ТК положительно коррелирует с экспрессией мРНК и белка TLR4, что указывает на их роль в последующем формировании фиброза [31]. В экспериментах по моделированию миокардита, вызванного инфекцией *Trypanosoma cruzi*, детектируются повышенные уровни гистамина, что связывают с активацией кардиальных ТК [8]. В исследованиях на мышках показано, что дегрануляция кардиальных ТК происходит вскоре после индукции экспериментального миокардита, вызванного вирусом Коксаки, причем плотность ТК возростала и очень сильно коррелировала с объемной долей коллагена, что подтверждало перестройку матрикса миокарда и участие ТК в профибротических изменениях сердца [8, 31]. Интересно, что ингибирование ТК с помощью кромолина натрия ослабляло повреждение миокарда при фульминантном миокардите у крыс [32]. Эхокардиографическое исследование на 28-е сутки опыта и через 20 дней после применения терапии показало предотвращение развития дилатации левого желудочка сердца, а гистологический анализ выявил снижение выраженности фиброза и уменьшение количества и размера ТК в миокарде опытных животных по сравнению с контрольной группой [32]. Эти данные подтверждают, что ингибирование ТК может уменьшить неблагоприятное ремоделирование и дисфункцию

левого желудочка при миокардите [32], открывая перспективы для терапии, направленной на коррекцию патогенетической роли ТК в развитии воспалительной кардиомиопатии и последующей сердечной недостаточности.

Совокупность экспериментальных и клинических данных подтверждает, что ТК участвуют во всех стадиях воспалительного ответа в миокарде. Многообразие их эффектов обусловлено широким спектром секретируемых медиаторов – протеаз, цитокинов, гистамина, факторов роста. Благодаря этому ТК – не только важные элементы врожденного иммунного ответа, но и перспективные терапевтические мишени. Фармакологическая модуляция их активности, например применение стабилизаторов ТК, блокаторов гистаминовых рецепторов или ингибиторов, протеаз является современным направлением в терапии заболеваний сердца, связанных с развитием воспалительного ответа.

### РОЛЬ МЕДИАТОРОВ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В МИОКАРДЕ

Кардиальные ТК человека относятся к соединительнотканному фенотипу, их активация сопровождается высвобождением широкого спектра медиаторов, включая протеолитические ферменты: химазу, триптазу и карбоксипептидазы, а также большое количество медиаторов воспаления: гепарин, гистамин, P<sub>g</sub>D<sub>2</sub> и ряд других сигнальных факторов [6]. Эти сигнальные вещества участвуют в осуществлении воспалительного процесса в миокарде, рекрутируя иммунные клетки в очаг воспаления, модулируя сигналы микроокружения и влияя на активность кардиомиоцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток на всех стадиях воспалительного ответа [6]. Таким образом, ТК модулируют межклеточные сигнальные взаимодействия, регулируя процессы репарации ткани, перестройки внеклеточного матрикса и взаимодействия с вегетативной нервной системой, опосредованно влияя на основные функции сердца: возбудимость, проводимость и насосную функцию сердца [6].

#### *Протеазы тучных клеток*

Высвобождение ферментов ТК: триптазы, химазы, ренина и карбоксипептидазы A<sub>2</sub> – ведет к активации местной РАС. Эти протеазы способны расщеплять ангиотензиноген до ангиотензина I, а затем и до ангиотензина II [6, 16]. При этом химаза обладает в 20 раз более эффективной каталитической активностью, чем ангиотензинпревращающий фермент [17]. Доказана ее роль в ремоделировании тканей и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждается большим количеством исследований и патентов на разработку ингибиторов химазы [33]. Через локальную РАС активированные ТК могут регулировать тонус коронарных сосудов, однако при воспалении происходит увеличение секреторной активности ТК и наблюдается повышенная продукция химазы, что в конечном итоге ведет к спазму коронарных сосудов, а значит, и снижению эффективности кровоснабжения миокарда, метаболизм которого критически зависит от доступа оксигенированной крови.

Протеазы ТК нарушают целостность коллагенового матрикса и щелевых контактов между кардиомиоцитами. Так, например, в модели вирусного миокардита на мышцах линии DBA/2 выявлено увеличение экспрессии генов протеаз тучных клеток mMCP-4, -5 и -6 уже на 5-е сутки опыта с пиком на 14-й день эксперимента [34].

Одновременно наблюдали увеличение экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и проколлагена I, что коррелировало с выраженностью воспалительной реакции, развитием некроза и фиброза в миокарде [34]. В исследованиях *in vitro* показано, что триптаза ТК стимулирует пролиферацию фибробластов, синтез коллагена I, фибронектина и ламинина, повышает миграционную способность клеток и уровни матриксных металлопротеиназ 1 и 2 в фибробластах, а уровни тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP-1 и -2) значительно снижались [35]. Эти профибротические эффекты устранялись применением антагонистов PAR2 или PPAR $\gamma$  [35]. Триптаза, действуя через PAR2, проявляет митогенное действие на фибробласты миокарда [36], а выделяемый ТК фактор роста фибробластов (FGF2) усиливает их пролиферацию и трансформацию в миофибробласты [12, 37, 38]. Миофибробласты в очаге воспаления меняют свой фенотип с пролиферативного на секреторный и начинают продуцировать плотный фиброзный коллагеновый матрикс, формируя рубец [39].

Гепарин в малых концентрациях и карбоксипептидаза A3 также усиливают пролиферацию фибробластов и потенцируют эффекты FGF2, синтезируемого кардиальными ТК [37]. Трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1), запасаемый в гранулах ТК, способствуют фиброгенезу и ремоделированию ткани. Триптаза и химаза, наряду с фактором роста тромбоцитов (PDGF-A), а также TNF $\alpha$  стимулируют пролиферацию фибробластов и развитие фиброза [12]. Разрушение и перестройка внеклеточного матрикса миокарда в результате действия протеаз ТК нарушают электрическое сопряжение с другими кардиомиоцитами и фибробластами и влияют на механоэлектрическую обратную связь между клетками. Это негативно сказывается на работе сердца, поскольку вызывает дезорганизацию проведения возбуждения и ухудшение насосной функции сердца.

Нарушение целостности внеклеточного матрикса и изменение архитектуры миокарда ведут к нарушению геометрии сокращающегося миокарда, возникновению триггерной активности и риску возникновения аритмий. Химаза ТК обладает прямой проаритмогенной активностью [39], а активация PAR-2 приводит к повышению чувствительности миофиламентов кардиомиоцитов к Ca $^{2+}$  [6, 9].

В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах кролика триптаза ТК активировала индуцибельную фосфолипазу A $_2$  (PLA $_2$ ) в мембране клеток сердца и синтез PGE $_2$  [40], способствуя вазодилатации, отеку и активации воспалительного процесса [40].

Ингибирование химазы в модели аутоиммунного миокардита у крыс улучшало выживаемость животных, снижало размер фиброза и уровни TGF- $\beta$ 1, коллагена III типа и предсердного натрийуретического пептида (ANP) [41], что подтверждает патогенетическую роль протеаз ТК в развитии воспалительной реакции в миокарде и участие в ремоделировании миокарда.

### Гистамин

Гистамин, выделяемый активированными ТК, обладает как патогенетическими эффектами, так и условно адаптивным действием. Через H1R на эндотелии кровеносных сосудов гистамин запускает продукцию NO и вызывает вазодилатацию, улучшая доставку кислорода и питательных веществ в работающий миокард, однако через H2R на гладкомышечных клетках сосудов гистамин способен индуцировать спазм коронарных сосудов [7, 9]. Активация H2R на пейсмекерных

клетках вызывает тахикардию, тогда как стимуляция H1R в атриовентрикулярном узле замедляет проведение возбуждения, что вкуче создает проаритмогенные условия [7, 42, 44]. Фармакологическая блокада H2R снижает развитие аритмий [42, 43].

Гистамин кардиальных ТК может влиять на вегетативную регуляцию работы сердца. Так, гистамин усиливает выброс норадреналина и гистамина из симпатических терминалей, что дополнительно дестабилизирует ритмическую активность сердца [9, 11, 42, 44, 45]. Кроме того, гистамин стимулирует пролиферацию фибробластов [17, 28, 37, 41] и способствует реорганизации матрикса миокарда на фоне протекания воспалительного ответа. В модели вирусного миокардита у мышей применение селективного антагониста H1R (цетиризина) приводило к увеличению выживаемости животных, снижению отношения массы сердца к массе тела, то есть снижению отека и выраженности воспалительной реакции, а также подавлению экспрессии генов TNF $\alpha$ , IL-6 и MMP2, что подчеркивает терапевтический потенциал ингибирования отдельных медиаторных путей и может регулировать ремоделирование миокарда при воспалении в сердце [47].

#### *Брадикинин*

Высвобождение брадикинина ТК усиливает их активацию, стимулирует синтез множества провоспалительных цитокинов самими ТК, что способствует хемотаксису других иммунных клеток, высвобождающих свои сигнальные факторы [50]. Взаимодействие брадикинина с VK<sub>2</sub>-рецепторами приводит к активации и дегрануляции ТК, сопровождающимся высвобождением протеаз, запускающих локальную PАС. Дополнительно химаза ТК способна активировать калликреин, что усиливает образование брадикинина в тканях. Также через брадикинин реализуются эффекты на кардиальные фибробласты: показано снижение экспрессии мРНК коллагена I и III типов. Кроме того, происходит активация MMP посредством системы активатора плазминогена и повышение экспрессии MMP-2 и MMP-9, способствуя ремоделированию внеклеточного матрикса миокарда [49].

#### *Цитокины*

Кардиальные ТК выступают источником как провоспалительных (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL4, IFN $\gamma$ ), так и противовоспалительных медиаторов (IL-10 и IL-13), которые опосредуют ход воспалительной реакции в миокарде, таким образом кардиальные ТК опосредуют смену стадий воспалительной реакции от альтерации в сторону пролиферативной фазы [6, 8, 9, 11]. Провоспалительные цитокины способствуют прогрессированию воспалительного ответа: усилению миграции иммунных клеток в очаг воспаления и нарастанию повреждения в ткани. Однако отдельные ТК обладают прямым кардиотоксическим эффектом, например, TNF $\alpha$  индуцирует апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток [8, 9, 11]. С другой стороны, TNF $\alpha$  способен активировать ангиогенез, что можно считать условно адаптивным эффектом [6, 9, 11]. Кроме того, протеазы кардиальных ТК могут расщеплять пептидные связи в молекулах провоспалительных цитокинов, что приводит к изменению баланса сигнальных факторов и тонкой модуляции процесса воспаления, а также усиливать биологическую активность противовоспалительного цитокина IL-37 [9, 11].

### *Факторы роста*

Кардиальные ТК выделяют и ростовые факторы, такие как VEGF-A и VEGF-C, которые могут активировать ангиогенез и лимфангиогенез в миокарде. Эти процессы необходимы для ремоделирования миокарда, хотя в большей степени они выражены при более тяжелых сердечных патологиях, например при инфаркте [6, 9]. Новообразованные сосуды обладают повышенной проницаемостью, что создает предпосылки для развития интерстициального отека миокарда. Отек, в свою очередь, способен механически сдавливать сосуды, питающие миокард, что вторично нарушает перфузию ткани, а кроме того, влияет на эластические свойства ткани, а значит, влечет негативные последствия для сокращения и расслабления миокарда, что в перспективе может вести к систолической и диастолической дисфункции [6, 50].

Таким образом, ТК сердца являются одними из клеток воспалительного и репаративного ответа миокарда. Их медиаторы – протеазы, цитокины, гистамин, брадикинин и факторы роста – формируют сложную сигнальную сеть, определяющую направление воспаления, фиброзную перестройку, изменения сосудистого тонуса и электрической активности сердца [6, 8, 9, 50]. При избыточной активации ТК эти процессы приобретают патологический характер, что ведет к аритмогенезу, снижению сократимости и хронизации воспаления. Такая центральная роль ТК в регуляции воспалительного ответа в сердце делает их перспективными терапевтическими мишенями.

## ВЛИЯНИЕ МЕДИАТОРОВ ТУЧНЫХ КЛЕТОК НА ФУНКЦИИ СЕРДЦА

Многообразие медиаторов, выделяемых кардиальными ТК при запуске и развитии воспалительной реакции в миокарде, определяет широкий спектр эффектов на функции сердца. Секреторный профиль этих клеток изменяется в процессе развития миокардитов, и вносимый ими вклад в патологический процесс дополняется действием медиаторов рекрутируемых иммунных клеток, что обуславливает многообразие клинических проявлений заболевания. Несмотря на различия в этиологии миокардитов, широкий спектр нарушений работы сердца – от изменения и нарушения формирования ритма сердца до сократительной активности – во многом может быть объяснен действием медиаторов ТК и сигнальных факторов, привлеченных в очаг воспаления иммунных клеток.

### *Влияние медиаторов тучных клеток на ритмическую активность сердца*

Особое значение имеет нарушение ритмической активности сердца. В норме кардиальные ТК в наибольшем количестве располагаются вдоль сосудов и нервных волокон, иннервирующих синоатриальный узел, формируя морфофункциональную основу для взаимодействия с вегетативной нервной системой. При развитии патологии именно ТК будут отвечать за начальное восприятие повреждения миокарда и изменять потоки сигнальной информации от сердца к волокнам вегетативной нервной системы и обратно. (Подробнее о работе тандема «тучная клетка – нейрон» в состоянии здоровья, особенно при развитии сердечно-сосудистых патологий, сказано в обзоре Морозовой с соавт. [6].) Таким образом, потенциальной мишенью воздействия медиаторов ТК могут оказаться именно пейсмейкерные клетки [51].

Одним из основных медиаторов ТК является гистамин, который через H1R и H2R способен вызвать электрическую нестабильность в сердце, способствовать развитию аритмий вплоть до фатальных нарушений ритма [6, 7, 43, 52, 53]. Фармакологическая блокада гистаминовых рецепторов показала эффективность в снижении частоты развития аритмий [42, 43, 52]. Однако следует учитывать, что гистамин кардиальных ТК, усиливая выброс норадреналина, потенцирует стимулирующие эффекты симпатической нервной системы на ослабленное воспалительным процессом сердце, что может приводить к вторичным негативным последствиям: усиливать вегетативное ремоделирование и дезорганизацию хронотропной функции сердца [11, 44, 45, 53]. Хотя блокада H2R-гистаминовых рецепторов снижала развитие аритмий [42, 43, 52], применение некоторых антигистаминных препаратов, напротив, может способствовать спонтанной автоматии в условиях повышенной нагрузки на сердце или стимуляции симпатических нервов [54].

Значительный вклад в проаритмогенные механизмы вносит триптаза ТК, действующая через PAR2-рецепторы. В сердечных фибробластах предсердий она активирует ERK1/2-сигнальный путь, индуцируя их дифференцировку в миофибробласты и способствуя формированию фиброза – ключевого фактора структурного проаритмогенного ремоделирования [35, 36, 55]. Кроме того, триптаза аутокринно потенцирует свое высвобождение и секрецию других протеаз через PAR2 на ТК, что усиливает разрушение внеклеточного матрикса, целостность межклеточных контактов. Эти процессы особенно опасны в области предсердий, где близость к синоатриальному узлу делает его уязвимым для проаритмогенных негативных последствий. Высвобождение протеаз и матриксных металлопротеиназ вызывает локальные нарушения проводимости и изменение геометрии сокращающегося миокарда [35], что может прямо нарушать щелевые контакты между клетками проводящей системы и рабочими кардиомиоцитами, а также опосредованно влиять на активность САУ посредством механоэлектрической обратной связи [55]. Активация PAR2-рецепторов инициирует PLC $\beta$ -зависимое образование IP $_3$ , внутриклеточного посредника, регулирующего Ca $^{2+}$ -гомеостаз кардиомиоцитов [56], что может повышать возбудимость и способствовать возникновению аритмий, хотя этот аспект связи требует дальнейшего изучения. Через аналогичные пути, активируемые брадикинином в сердечных фибробластах, также отмечается повышение концентрации Ca $^{2+}$  [57], что может нарушить Ca $^{2+}$ -гомеостаз этих клеток и сопряженных с ними кардиомиоцитов.

Провоспалительные цитокины, выделяемые кардиальными ТК в острую фазу миокардита, также обладают выраженным влиянием на электрическую активность сердца [58]. Так, провоспалительные цитокины IL1b, TNF $\alpha$ , IL6 и в меньшей степени IL17 повышают риск развития нарушения ритмической активности сердца через прямое воздействие на кардиомиоциты и фибробласты, модулируя активность ионных каналов, Ca $^{2+}$ -гомеостаз, работу коннексинов и процессы фиброгенеза [58]. Повышение уровня этих медиаторов происходит очень быстро, уже в первые часы развития воспалительного процесса в сердце, вызывая быстрые изменения в электрической активности сердца, тогда как эффекты протеаз ТК на клетки миокарда и матрикс проявляются позже и связаны со структурным ремоделированием, развивающимся в течение недель или месяцев [58]. Так, например, IL-1, провоспалительный цитокин, опосредующий свои эффекты через активацию ядерного фактора транскрипции NF-kB, играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний сердца, включающих развитие воспалительной реакции в миокарде,

в том числе и миокардит, поэтому рассматривается как перспективная терапевтическая мишень [59]. TNF $\alpha$  также является одним из центральных провоспалительных медиаторов, индуцирующих некроз кардиомиоцитов при миокардите [60, 61], а блокада TNF $\alpha$ - и IL-6-зависимых путей показывает эффективность в терапии миокардита, вызванного токсическим действием ингибиторов иммунных контрольных точек [60].

Таким образом, многие медиаторы кардиальных ТК — гистамин, протеазы и провоспалительные цитокины — оказывают сложное комплексное воздействие на ритмическую активность сердца, вовлекая как электрические, так и структурные механизмы ремоделирования. Их эффекты реализуются через активацию ионных каналов, изменение Ca<sup>2+</sup>-гомеостаза, модуляцию вегетативных влияний и фибротическую перестройку ткани. Понимание этих процессов открывает новые перспективы для фармакологической модуляции воспалительного ответа и профилактики аритмий при миокардите, в частности через селективное воздействие на рецепторы H1R/H2R, PAR2 и ключевые цитокиновые пути (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6).

#### *Влияние медиаторов тучных клеток на сократимость миокарда*

Сократительная функция миокарда может существенно изменяться при активации ТК в ходе развития воспалительного ответа в сердце. Так, в экспериментах *in vitro* на препаратах правого предсердия человека, а также в опытах на трансгенных мышах с экспрессией человеческих гистаминовых рецепторов в сердце показано, что через H1R-гистаминовые рецепторы на кардиомиоцитах реализуется положительный инотропный эффект за счет активации фосфолипазы A<sub>2</sub> и протеинкиназы C [61]. Однако активация тех же H1R может ингибировать активность аденилатциклазы, снижая уровень цАМФ и активность цАМФ-зависимой протеинкиназы A, что временно ослабляет силу сократительного ответа [62]. Кроме того, предполагается также участие протеинкиназы C в активации фосфатаз, что усиливает сократительный ответ кардиомиоцитов, а влияние на ионные каналы, опосредующие вход Ca<sup>2+</sup> в кардиомиоциты или его высвобождение из саркоплазматического ретикулаума, напрямую определяет инотропные эффекты сердца в условиях развития воспаления [62]. Активация H2R-гистаминовых рецепторов, также экспрессируемых на кардиомиоцитах, способствует усилению активности аденилатциклазы и запуску цАМФ-ПКА-зависимого пути, повышающему внутриклеточный уровень Ca<sup>2+</sup> и усиливающему сокращение клеток сердца [52]. Кроме того, через H2R и  $\beta$ -аррестин и активацию MAPK-пути гистамин может опосредовать положительный инотропный эффект [52]. В целом увеличение силы сердечных сокращений в условиях реализации воспалительного ответа может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на поддержание насосной функции на фоне как прямой гибели клеток сердца, так и изменения нейрогуморальной регуляции. Однако хроническая стимуляция инотропной функции сердца при одновременном увеличении частоты сердечных сокращений и укорочении диастолы приводит к ухудшению перфузии миокарда и вторичному повреждению ткани. Применение препаратов, блокирующих H1R- и H2R-гистаминовые рецепторы, показало свою эффективность и рассматривается как перспективный подход к фармакологической коррекции сократительной функции миокарда на фоне развития воспалительного ответа [52, 62].

Среди других медиаторов кардиальных ТК значительное влияние на инотропную функцию сердца оказывают протеазы. Триптаза ТК через PAR2-рецепторы вызывает инактивацию протеинкиназы А и фосфорилирование белков миофиламентов сTnI и MyBPС, что изменяет сократительные свойства кардиомиоцитов [63]. Протеазы ТК также модифицируют матрикс миокарда, вызывая нарушение эластических и деформационных свойств ткани, что отрицательно влияет на способность миокарда как к сокращению, так и к расслаблению. Кроме того, как уже было сказано выше, протеазы ТК активируют кардиальные фибробласты, что способствует ремоделированию миокарда [64].

Цитокины, выделяемые активированными ТК, также вовлечены в регуляцию сократительной активности сердца в условиях развития воспалительного ответа [65]. Так, провоспалительный фактор IL-1 $\beta$  оказывает прямое негативное действие на инотропную функцию миокарда через активацию iNOS и NO-опосредованного пути, что нарушает работу митохондрий [65, 66]. Энергетический дефицит, возникающий при этом, ведет к нарушению Ca<sup>2+</sup>-гомеостаза в клетках и развитию сократительной дисфункции. Блокада IL-1 восстанавливает чувствительность миокарда к  $\beta$ -адренергической стимуляции и способствует улучшению насосной функции [65, 66], что делает терапию анти-IL-1 перспективным направлением лечения и улучшения состояния гемодинамики при воспалительных состояниях сердца [65].

Другие провоспалительные факторы, TNF- $\alpha$  и IL6, также оказывают негативное инотропное действие на работу сердца, повышая уровень активных форм кислорода, усиливая активность iNOS и вызывая десенситизацию  $\beta$ -адренорецепторов [67, 68]. Длительная гиперпродукция TNF- $\alpha$  дополнительно индуцирует апоптоз и ремоделирование миокарда, приводя к хроническому снижению насосной функции [68]. В экспериментах *in vitro* утановлена прямая корреляция между уровнем TNF- $\alpha$  и уменьшением амплитуды Ca<sup>2+</sup>-токов, а также нарушением синхронности распространения возбуждения в миокарде [67].

Таким образом, медиаторы ТК оказывают разнонаправленные эффекты на сократительную функцию сердца – от кратковременного усиления инотропного ответа до развития хронической сократительной дисфункции при длительном воспалении. Многообразные сигнальные путей, через которые действуют гистамин, протеазы и цитокины, делает ТК важным элементом патогенеза воспалительных поражений сердца и потенциальной терапевтической мишенью для фармакологической модуляции сократительной функции миокарда.

## ПАТОГЕНЕЗ МИОКАРДИТА И РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В НЕМ

Воспаление в миокарде вне зависимости от этиологии претерпевает три ключевые стадии: острую, подострую и, если не случилось выздоровление, хроническую стадию – вплоть до развития терминального состояния. Острая стадия обычно длится от 1 до 7 дней и опосредована механизмами врожденного иммунного ответа. В подострой фазе, длящейся 1–4 недели, происходит нарастание повреждений в миокарде и активация адаптивного компонента иммунного ответа. В значительной части случаев выздоровление наступает спонтанно, однако неполное разрешение воспаления может перейти в хроническое течение на месяцы и годы, приводя к дилатационной кардиомиопатии, терминальной стадии сердечной недостаточности и смерти [2] (табл. 1).

**Таблица 1.** Особенности патогенеза миокардитов различной этиологии  
**Table 1.** Pathogenetic features of myocarditis of different etiologies

Критерий	Вирусный миокардит	Аллергический миокардит	Аутоиммунный миокардит	Токсический миокардит
Основной механизм	Прямое повреждение кардиомиоцитов и других клеток миокарда вирусными частицами [2–5]	Гиперчувствительность к внешнему антигену и вторичные повреждение миокарда [2–5]	Нарушение иммунной толерантности на собственные антигены кардиомиоцитов [2–5]	Прямое цитотоксическое действие на кардиомиоциты [2–5]
Иммунная вовлеченность	Иммунная вовлеченность высокая. Гибель клеток сопровождается развитием воспаления с вторичным развитием аутоиммунной реакции [2–5]	Иммунная вовлеченность высокая. Гибель кардиомиоцитов, опосредованная реакциями гиперчувствительности [2–5]	Иммунная вовлеченность высокая. Гибель кардиомиоцитов, опосредованная аутореактивными Т-клетками и аутоантителами [2–5]	Иммунная вовлеченность отсутствует или вторична. Воспаление является следствием, а не причиной повреждения [2–5]
Роль триггера	Вирус вызывает гибель клеток и появление аутоантител в кровотоке [32, 69, 83]	Аллерген необходим для запуска реакции. Устранение триггера обычно приводит к разрешению процесса [96–99]	Срыв иммунотолерантности вызывает аутоагрессию, а также вовлечение механизмов молекулярной мимикрии [71–73, 76]	Повреждающий агент прямо инициирует повреждение. Эффект часто дозозависимый [91, 95, 98]
Гистологическая картина	Лимфоцитарный инфильтрат [2–5]	Часто эозинофильный инфильтрат [94, 96, 99]	Лимфоцитарный инфильтрат (Т- и В-клетки) [2–5].	Нарушение структуры и некроз кардиомиоцитов. Воспалительный инфильтрат выражен слабо [2–5, 91, 95, 98].

Острая стадия воспаления в миокарде опосредована активацией механизмов врожденного иммунитета и сопровождается выделением цитокинов, хемокинов и компонентов системы комплемента, а также привлечением нейтрофилов, лейкоцитов моноцитарно-макрофагальной линии через рецепторы, распознающие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMP) и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (Distress-Associated Molecular Patterns, DAMP) [2, 3]. В инициации воспалительной реакции важную роль играют ТК, которые способны быстро реагировать на сигналы повреждения и трансформировать свой секреторный профиль, продуцируя провоспалительный фон сигналов микроокружения [3]. В то же время кардиомиоциты секретируют моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1) и макрофагальный воспалительный белок 1а (MIP-1a), стимулирующие миграцию дополнительных иммунных клеток, включая ТК. В результате в миокарде формируются многочисленные, диффузно расположенные очаги воспалительной реакции. Спустя некоторое время в подострую стадию на помощь механизмам врожденной иммунной защиты подключаются адаптивные стратегии иммунной защиты, включающие Т-хелперы разных подтипов: Th1 и Th2 – и продуцируемые ими цитокины. Концепция классификации Th1/Th2-ответов предполагает существование функционально различных субпопуляций CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов. Th1-клетки секретируют провоспалительные цитокины: интерлейкин-2 (IL-2), интерферон-гамма (INF-gamma) и фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), которые активируют макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты, что способствует усилению воспалительного ответа и нарастанию деструктивных изменений в ткани. Напротив, Th2-клетки продуцируют IL-4, IL-5 и IL-13 и индуцируют дифференцировку В-лимфоцитов, таким образом переключая иммунный ответ в сторону более специфического, адаптивного, а значит, способствуют переходу от острого воспаления в фазу пролиферации. Таким образом, изменение баланса Th1/Th2-клеток будет направлять ход воспалительной реакции по определенному сценарию, что в конечном итоге влияет на специфику поражения миокарда и исход состояния [2]. Дополнительное значение в патогенезе имеет баланс между Th17-клетками и регуляторными Т-клетками (Treg). Th17 опосредуют продукцию IL-17 и GM-CSF, которые активируют кардиальные фибробласты и макрофаги, усиливая воспаление и фиброз миокарда. Повышенное количество Th17-клеток в крови и тканях сердца пациентов с аутоиммунным миокардитом коррелирует с тяжестью течения и риском развития дилатационной кардиомиопатии. Регуляторные Treg-клетки, напротив, подавляют экспансию аутореактивных лимфоцитов посредством секреции IL-10 и TGF- $\beta$ , ограничивая воспаление и предотвращая прогрессирование повреждения миокарда. Нарушение баланса Th17/Treg с преобладанием Th17 является одним из ключевых патогенетических механизмов продолжительного аутоиммунного воспаления [69].

ТК могут играть в этом процессе двойную роль: их активация под влиянием цитокинов Th<sub>2</sub> (в частности, IL-4 и IL-13) способствует выделению гистамина, триптазы, TNF- $\alpha$  и VEGF, что усиливает сосудистую проницаемость и привлечение лимфоцитов в очаг воспаления. Одновременно ТК влияют на дифференцировку Th17 и Treg, секретируя IL-6 и TGF- $\beta$ , и таким образом определяют соотношение провоспалительных и регуляторных путей иммунного ответа. Следовательно, они могут рассматриваться не только как эффекторные клетки врожденного иммунитета, но и как модуляторы адаптивной Т-клеточной активности. Стадийность развития воспалительного ответа в миокарде предполагает появление в периферической крови

потенциальных маркеров воспаления, по которым врач мог бы провести диагностику стадии процесса и/или охарактеризовать тяжесть состояния.

### *Аутоиммунный миокардит (АИМ)*

Многочисленные клинические наблюдения подтверждают, что наличие системных аутоиммунных заболеваний повышает риск развития аутоиммунного миокардита (АИМ) [70–72].

Биопсия сердца при АИМ выявляет характерные изменения: образование гранулем, наличие гигантских клеток, скопления эозинофилов. Неинвазивная диагностика методом кМРТ показывает изменения в структуре сердца и нарушение сократительной функции, например снижение фракции выброса. АИМ развивается вследствие утраты иммунной толерантности к кардиальным антигенам.

Большое количество исследований посвящено изучению роли аутоантител против  $\alpha$ -изоформы тяжелых цепей сердечного миозина [2, 73], а также их перекрестной реактивности к  $\beta$ 1-адренорецепторам [74]. Экспериментальные исследования показывают, что антитела к миозину в моделях АИМ появляются и достигают пика на 7–21-е сутки после индукции [69, 75, 76].

Также в патогенезе АИМ ключевое значение имеет активация Т-клеток [77]. Моделирование АИМ на мышах показало увеличение количества Th17-клеток на 7–21-е сутки с максимумом на 14-е сутки опыта, тогда как в период острого воспаления после инфаркта миокарда на 3-и сутки этот показатель увеличен не был, и это указывает на то, что Th17-клетки, по-видимому, являются характерным маркером острого повреждения при миокардите и позволяют дифференцировать эти состояния [69].

Несмотря на то, что ТК являются ключевыми участниками инициации воспалительного ответа в миокарде, а значит, связаны с активацией адаптивного ответа, исследований об их роли в патогенезе АИМ представлено не так много [3]. Гистопатологические исследования биопсийного материала сердец пациентов и животных в экспериментальных моделях АИМ показывают увеличение числа ТК на ранних сроках развития патологии [78]. Тенденция к увеличению ТК в миокарде крыс показана уже на 4-е сутки после моделирования АИМ, которая сохранялась через 21 сутки опыта [78]. Моделирование миокардита на линиях мышей с дефицитом ТК показало лучшую выживаемость животных, снижение уровня некроза и инфильтрации миокарда [33, 42]. Такие результаты могут быть связаны с тем, что в норме ТК через SCF способны активировать продукцию моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, способствуя рекрутированию клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также прямо или опосредованно участвуют в секреции большого количества провоспалительных цитокинов: IL-1b, IL-6, TNF $\alpha$  [3]. Применение кромолина натрия, стабилизатора мембран ТК, также улучшает выживаемость и состояние функции сердца [33]. Применение препарата амиодарона, ингибирующего пролиферацию ТК, минимизировало последствия развития АИМ у крыс: был снижен отек сердца, показана слабая и локализованная инфильтрация воспалительными клетками, в том числе ТК, и менее выраженный фиброз [81].

Таким образом, ТК участвуют в раннем ответе при развитии АИМ как источник цитокинов и протеаз, способных модифицировать межклеточные взаимодействия и состояние внеклеточного матрикса. Их медиаторы могут усиливать рекрутирование Т-лимфоцитов, способствовать активации фибробластов.

*Вирусный миокардит (ВМ)*

Вирусная инфекция является одной из наиболее распространенных причин развития миокардита, однако инфекционный агент может быть представлен также бактериями, грибами или простейшими [80, 82–84]. Часто вирусный миокардит (ВМ) возникает после респираторной вирусной инфекции или вирусной пневмонии [83–84]. К распространенным вирусам, вызывающим миокардит, относятся аденовирусы, энтеровирусы (Коксаки А или Коксаки В, эховирусы), парвовирус В19, вирус герпеса человека 6, вирусы гриппа А и В [82, 84, 85]. Патологистологическая картина характеризуется появлением очаговых инфильтратов, преимущественно мононуклеарных клеток, интерстициальным отеком и некрозом кардиомиоцитов. Клинически ВМ проявляется одышкой, болью в груди, повышенной утомляемостью, тахикардией, аритмией и может привести к сердечной недостаточности вплоть до внезапной остановки сердца [70, 71, 82, 84].

Механизм развития ВМ включает несколько последовательных этапов. В острую фазу, длящуюся обычно несколько дней, происходит проникновение частиц вируса в кардиомиоциты, эндотелиальные или интерстициальные клетки миокарда и активация врожденных механизмов иммунного ответа [82]. Так, например, вирус Коксаки инфицирует кардиомиоциты через рецептор вируса Коксаки и аденовируса (CXADR), что вызывает гибель кардиомиоцитов и высвобождение DAMP-молекул, запускающих иммунный ответ. В экспериментах на мышах после вирусной инфекции показано, что первые продуцируют повышенные уровни TNF $\alpha$ , IL-1b и IL-4 уже через несколько часов после заражения вирусом Коксаки В3, у них раньше встречаются дегранулирующие ТК в миокарде, и обнаружено увеличенное количество ТК в селезенке [85, 86]. Кроме прямого повреждающего действия возможна активация механизма антигенной мимикрии вирусных и сердечных антигенов. Также к косвенным механизмам поражения миокарда при вирусной инфекции относят появление высоких уровней кардиотоксических цитокинов и активацию аутоиммунитета.

В подострую фазу репликация вируса усиливается, что сопровождается массивным лизисом клеток, – это активирует местные макрофаги, тучные клетки и Т-лимфоциты. Эти клетки продуцируют высокие уровни цитокинов, в частности IL-1, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ) и интерферона- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ). Кроме того, сами кардиомиоциты, фибробласты и эндотелий являются источниками цитокинов, хемокинов и факторов роста, что формирует сигнальную среду для протекания воспалительной реакции в миокарде. Важно отметить, что провоспалительные цитокины IL-1, IL-6 и TNF $\alpha$  оказывают проаритмогенное действие как через структурное и электрическое ремоделирование ткани, так и опосредованно: через развитие цитокинового шторма они могут способствовать формированию тяжелой сердечной недостаточности. На фоне выраженного повреждения и лизиса клеток сердца происходит массивное высвобождение кардиальных антигенов в кровоток, что, в свою очередь, сопровождается активацией адаптивных иммунных механизмов [80, 82, 84]. У пациентов с ВМ, а также при анализе экспериментальных животных моделей ВМ подтверждается наличие аутоантител к антигенам сердца [80]. В заключительной фазе миокардита по мере снижения титра вируса происходит полное излечение и восстановление миокарда, либо, при персистенции вирусного генного материала и затяжном воспалительном процессе, реализуется переход в хронический воспалительный процесс с развитием дилатационной кардиомиопатии [82–84]. Миокардит, связанный с COVID-19, характеризуется

повреждением сердца, которое косвенно вызвано нарушением регуляции иммунной системы, а прямое кардиотоксическое действие пока не доказано [82, 87, 88]. Биопсия миокарда предсердий людей, умерших от COVID-19, показала наличие признаков повреждения кардиомиоцитов, микрососудистый тромбоз [89] и повышенную тромбогенность, что могло быть вызвано протеазами ТК через активацию тромбоцитов. Важно отметить, что воспаление сердца может сохраняться после выздоровления от COVID-19 [87, 88].

Основными диагностическими маркерами ВМ являются тропонины I и T (TnI и TnT), используемые для оценки степени повреждения кардиомиоцитов. Несмотря на их широкое применение, их чувствительность и специфичность для диагностики ВМ ограничена, что делает поиск других диагностических маркеров по-прежнему актуальным [83–84]. Другим маркером, который может быть использован для оценки тяжести состояния, является уровень натрийуретических пептидов (BNP, NT-proBNP), коррелирующий с риском внутрибольничной смерти [83–84]. Серологическое исследование присутствия вируса целесообразно на ранних стадиях заболевания и может быть полезно для выбора терапевтических решений. Применение методов обнаружения микроРНК в плазме крови для дифференциации пациентов в острой стадии ВМ от пациентов с инфарктом миокарда показало свою эффективность. Уровень специфической микроРНК, синтезируемой клетками Th17, показал высокую чувствительность к динамике заболевания, что подтверждено исследованиями на мышинных моделях аутоиммунного и вирусного миокардита (mmu-miR-721) и на людях с миокардитом (hsa-miR-Chr8:96) [69]. Уровень экспрессии молекул микроРНК mmu-miR-721 был увеличен через 10 дней после индукции ВМ в экспериментах на линиях мышей C57BL/6 и BALB/c [69].

ВМ чаще всего моделируют на грызунах — мышах линии BALB/c или C57BL/6 внутрибрюшинной инъекцией частиц вируса, например вируса Коксаки В3, в физиологическом растворе [69]. На мышах линии A/J, характеризующихся Th2-сдвигом воспалительной реакции в сторону продукции антител против антигенов сердца и аутоиммунного поражения, инъекция вируса Коксаки В3 приводит к более тяжелым формам миокардита по сравнению с другими линиями животных [90]. Мышей линии A/J используют чаще всего для моделирования фульминантной формы миокардита: после инъекции вируса Коксаки В3 животные резко теряют в весе, на 4-е сутки опыта развивается систолическая дисфункция и наблюдается 60%-ный уровень смертности животных на 7-е сутки опыта [90].

Внутрибрюшинная инъекция (реже интраназальное или пероральное введение) вируса Коксаки В3 молодым мышам в течение 3–7 дней вызывает поражение миокарда с яркой гистопатологической картиной острого миокардита на 7–14-е сутки опыта [76]. В мышинной модели ВМ, вызванного вирусом Коксаки В3, наблюдали повышенную экспрессию MCP-1 [3]. В месте повреждения рекрутированные иммунные клетки усиливают воспаление за счет дальнейшей экспрессии провоспалительных цитокинов, включая IL-6, TNF $\alpha$ , а также происходит смена функционального фенотипа рекрутированных макрофагов [3]. Макрофаги M1 на ранней стадии воспаления продуцируют IL-6, TNF $\alpha$  и IL-1, активируя клетки врожденного иммунитета, а в период разрешения заболевания трансформируются из M1 в M2-фенотип, опосредуя противовоспалительные эффекты: выделяют цитокины, уменьшают воспаление и устраняют апоптотические нейтрофилы и поврежденные клетки [2, 60, 66]. В моделях ВМ, вызванного вирусом Коксаки В3,

на мышцах показано, что смена M1–M2-фенотипа макрофагов в миокарде происходит примерно на 7–10-е сутки опыта [2, 60, 65].

Кардиальные ТК участвуют в ранней фазе воспаления при ВМ. В животных моделях ВМ показано, что признаки дегрануляции ТК встречаются уже через несколько часов после индукции заболевания и очень быстро увеличиваются уровни провоспалительных цитокинов: TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-4 [85, 86]. ТК, активируя другие клетки иммунной системы, способствуют развитию и распространению воспалительного процесса: они играют ключевую роль в активации фибробластов и нарушении микроциркуляции, что способствует дальнейшему повреждению миокарда и его ремоделированию.

### *Токсический и аллергический миокардит*

Употребление наркотических веществ, например амфетаминов и кокаина, укусы ядовитых животных, радиоактивное воздействие, химиотерапия онкологических заболеваний, а также применение лекарственных препаратов в высоких дозах могут вызвать токсическую форму миокардита [1]. Как правило, при биопсии сердца обнаруживается гистопатологическая картина лимфоцитарного миокардита [1]. Исследования, посвященные терапии рака с применением ингибиторов контрольных точек (включающих моноклональные антитела, которые блокируют цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA-4), белок программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) или лиганд программируемой смерти 1 (PD-L1)), особенно комбинированной терапии разными препаратами, выявили быстрое развитие негативных побочных эффектов и часто миокардита, который может привести к летальному исходу [1, 91]. Биопсия миокарда показывает инфильтрацию мононуклеарными клетками с преобладанием клеток моноцитарно-макрофагального ряда (CD68-позитивных клеток), а также выраженную инфильтрацию клетками, содержащими в равной пропорции CD4 $^{+}$ - и CD8 $^{+}$ -клетки [91].

Применение других препаратов, например клозапина для терапии шизофрении, способно вызывать поражение миокарда многими патогенетическими механизмами. Эти патогенетические пути включают запуск провоспалительных процессов, в том числе опосредованных развитием гиперчувствительности немедленного типа, иммуномодуляцию, а также цитоткиновый шторм, гиперпродукцию катехоламинов, запуск свободно-радикальных механизмов и окислительный стресс. В конечном счете происходит существенная дезорганизация ультраструктуры и гибель кардиомиоцитов. Кардиальные ТК сопровождают воспалительный процесс в миокарде и отчасти опосредуют нарушение кровообращения и повреждение сердца [92]. Широкое разнообразие путей реализации кардиотоксичности показано и для препарата доксорубина [93]. Авторы исследования подробно описывают гистологическую картину повреждения миокарда на разных сроках опыта на фоне применения различных доз препарата на мышях и указывают на вклад активации ТК в повреждение сердца [93]. Важно отметить, что изменение биохимических процессов и работы антиоксидантных систем наблюдается во многих клетках организма, однако наиболее подверженными оказываются активно работающие клетки с высоким окислительным потенциалом, к каким и относятся кардиомиоциты. Формирование провоспалительного микроокружения благодаря сигнальным факторам кардиальных ТК только усугубляет ультраклеточные нарушения, увеличивает и потенцирует вторичные нарушения в миокарде.

Частным случаем токсической формы миокардита является «аллергический миокардит», который в 70–80% случаев запускается приемом лекарственных препаратов, например антибиотиками, противосудорожными препаратами, диуретиками, и протекает по механизмам развития гиперчувствительности [94, 95]. В редких случаях аллергическое повреждение сердца могут вызывать, например, вакцины против оспы или COVID-19 (векторные и мРНК-вакцины). Механизм этой реакции связывают с иммунной перекрестной реактивностью или молекулярной мимикрией.

Гистологически может выявляться инфильтрация миокарда воспалительными клетками (эозинофилами, лимфоцитами) без признаков инфекции, что является ключевым методом для подтверждения аллергической природы воспалительного процесса. Так, например, применение противотуберкулезных препаратов может сопровождаться эозинофильной инфильтрацией и повреждением миокарда, что приводит к быстрому развитию клинических симптомов [96]. Другими причинами миокардита с выраженным эозинофильным инфильтратом также часто являются реакции на паразитарную инвазию, например Трипаносомой крузи (*Trypanosoma cruzi*), или идиопатический гиперэозинофильный синдром [94]. На биопсии выявляется смешанный воспалительный клеточный инфильтрат, содержащий различное количество эозинофилов в миокарде [94]. Дополнительно в миокарде могут обнаруживаться признаки некроза миоцитов, фиброза, образование гранулем, что сопряжено с рубцеванием миокарда и развитием рестриктивной кардиомиопатии [94]. Некроз миоцитов связывают с дегрануляцией эозинофилов и отложением основного белка эозинофильной гранулы, что может быть результатом повышенной проницаемости клеточной мембраны и ингибирования митохондриального дыхания [94].

Для диагностики аллергического миокардита требуется сложный комплексный подход, так как не существует единого специфического теста. Диагностика в этих случаях основывается на интеграции клинической картины, данных лабораторных и инструментальных исследований. Как мы уже указывали ранее, эндомиокардиальная биопсия является золотым стандартом диагностики миокардитов. Для аллергического миокардита характерно наличие воспалительного инфильтрата с преобладанием эозинофилов, присутствие лимфоцитов и гистиоцитов. При этом на аллергическую природу миокардита также указывает сочетание острой кардиальной дисфункции вследствие приема нового лекарства [97, 98]. Неспецифическими маркерами аллергического миокардита являются повышение уровней тропонинов (сTnI, сTnT), белков NT-proBNP или BNP, указывающих на развитие длительной перегрузки сердца объемом. Также отмечают повышение триптазы сыворотки, являющейся специфическим маркером активации ТК, что также может косвенно подтверждать аллергический механизм воспалительного процесса [99].

Различия патогенеза миокардитов определяют тактику лечения. Тактика ведения аллергической формы миокардита подразумевает удаление причины воспаления, например отмену приема лекарства. Лечение аутоиммунной формы предполагает длительную иммуносупрессию, а токсической – прекращение воздействия повреждающего фактора и поддержание функции сердца. ТК являются центральными эффекторами и драйверами патологического процесса при аллергическом миокардите. Они активируются в ответ на связывание аллергена со специфическими IgE-антителами на их поверхности, что приводит к их немедленной активации и выбросу медиаторов: гистамина, триптазы, химазы, цитокинов и хемокинов,

опосредующих развитие дисфункции миокарда. Хемокины и лейкотриены привлекают в миокард прежде всего эозинофилы, которые высвобождают токсичные белки, напрямую повреждающие кардиомиоциты.

Таким образом, ТК не просто участвуют в воспалении, а инициируют каскад процессов, который приводит к сосудистой дисфункции, прямому повреждению кардиомиоцитов, электрической нестабильности и фиброзу. Роль ТК делает их привлекательной мишенью для терапии. Помимо стандартного лечения изучаются стабилизаторы мембран ТК (кетотифен), которые в моделях на животных показали способность подавлять развитие миокардита, а также ингибиторы триптазы/химазы для предотвращения фиброза [6, 8, 9, 11].

### *Кардиальные тучные клетки как терапевтические мишени при воспалении миокарда*

Кардиальные ТК являются одними из ключевых клеток миокарда, участвующих в правильном формировании сердца в эмбриогенезе, поддержании гомеостаза ткани на протяжении всей жизни человека, а также ее перестройке при развитии патологических состояний [6]. Их расположение вдоль нервов, кровеносных и лимфатических сосудов позволяет участвовать в межклеточном сигнальном взаимодействии и изменять свою секреторную активность [6]. В результате кардиальные ТК формируют связующее звено между нервной и эндокринной системами и миокардом, а при патологическом процессе выступают важными регуляторами инициации и развития воспалительного ответа, а также ремоделирования ткани с учетом структурных, функциональных и нейрорегуляторных аспектов [6].

Кардиальные ТК являются источником разнообразных сигнальных факторов, в том числе цитокинов, спектр которых динамически меняется в зависимости от стадии воспалительного процесса [6]. Реакция воспаления лежит в основе многих заболеваний сердца различной этиологии служит адаптивным ответом ткани на повреждение и направлена на удаление патогена, восстановление ее целостности [6]. Кардиальные ТК играют важную роль в инициации, развитии воспалительного ответа и его завершении, что влияет на сократимость, проводимость и ремоделирование миокарда.

Многочисленные экспериментальные исследования на животных подтверждают, что кардиальные ТК являются одними из тех, что играют ключевую роль на всех стадиях развития патологий сердца, включая острую фазу воспаления. Блокада кардиальных ТК на ранних этапах заболевания часто приводит к снижению патогенного воздействия начальных фаз воспалительного ответа, однако одновременно нарушает последующую пролиферативную фазу, что может иметь негативные последствия для ремоделирования миокарда. Таким образом, прямое ингибирование кардиальных ТК, например через подавление с-kit или SCF, а также блокаду рецепторов их активации и дегрануляции, может иметь отдаленные негативные эффекты. Более точным и потенциально сфокусированным инструментом вмешательства является избирательная блокада эффектов отдельных медиаторов ТК, например рецепторов к гистамину. Терапевтические подходы, нацеленные на модуляцию активности ТК или их медиаторов, представляют собой перспективное направление в лечении многих заболеваний сердца, которые сопряжены с развитием воспалительной реакции в миокарде, что подтверждается большим количеством экспериментальных и клинических исследований в этом направлении.

При оценке состояния пациента необходимо учитывать не только патогенетические эффекты отдельных медиаторов ТК, но и фазу воспалительного процесса, поскольку профиль секретируемых ими веществ меняется с течением времени. Также следует учитывать, что привлеченные в очаг воспаления иммунные клетки способны синтезировать и секретировать те же провоспалительные медиаторы, что и ТК, усиливая комплексное воздействие на ткань.

Кардиальные ТК выступают одними из ключевых клеток воспалительного ответа, сопровождающего развитие многих заболеваний сердца, и могут рассматриваться как потенциальная терапевтическая мишень. Однако многочисленные эксперименты демонстрируют сложность их регуляторной роли, требующей взвешенного подхода при разработке схем терапевтического вмешательства. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о возможности использования циркулирующих маркеров активации ТК (триптаза, химаза, SCF и др.) в качестве специфических диагностических тестов при миокардитах. Большинство исследований, направленных на изучение роли ТК в воспалительных процессах в миокарде, ограничиваются тканевым уровнем.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lampejo T., Durkin S.M., Bhatt N. et al. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clin. Med.* 2021. Vol. 21. No. 5. Pp. e505–e510. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0121>
2. Vicenzetto C., Giordani A.S., Menghi C. et al. The Role of the Immune System in Pathobiology and Therapy of Myocarditis: A Review. *Biomedicines.* 2024. Vol. 12. No. 6. 1156. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061156>
3. Liu K., Han B. Role of immune cells in the pathogenesis of myocarditis. *J. Leukoc. Biol.* 2024. Vol. 115. No. 2. Pp. 253–275. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiad143>
4. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Жиров И.В. и др. Миокардиты. Клинические рекомендации 2025. *Российский кардиологический журнал.* 2025. Т. 30. № 8. 6458. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6458>
5. Schulz-Menger J., Collini V., Gröschel J. et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. *Eur. Heart J.* 2025. Vol. 46. No. 40. Pp. 3952–4041. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf192>
6. Морозова М.П., Куренкова А.Д., Умарова Б.А. Участие тандема «тучная клетка – нейрон» в регуляции работы сердца при сердечно-сосудистых патологиях. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2024. Т. 110. № 3. С. 349–374. <https://doi.org/10.1134/S0022093024020145>
7. Levick S.P. Histamine receptors in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2022. Vol. 27. No. 4. Pp. 1355–1372. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10166-x>
8. Levick S.P., Widiapradja A. Mast Cells: Key Contributors to Cardiac Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. No. 1. 231. <https://doi.org/10.3390/ijms19010231>
9. Varricchi G., Rossi F.W., Galdiero M.R. et al. Physiological Roles of Mast Cells: Collegium Internationale Allergologicum Update 2019. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019. Vol. 179. No. 4. Pp. 247–261. <https://doi.org/10.1159/000500088>

10. Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Современные технологии визуализации тучных клеток для биологии и медицины (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2021. Т. 13. № 4. С. 93–109. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.10>
11. Jin J., Jiang Y., Chakrabarti S. et al. Cardiac Mast Cells: A Two-Head Regulator in Cardiac Homeostasis and Pathogenesis Following Injury. *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. 963444. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.963444>
12. Levick S.P., Brower G.L., Janicki J. Substance P-mediated cardiac mast cell activation: An in vitro study. *Neuropeptides*. 2019. Vol. 74. Pp. 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2019.01.002>
13. He A., Fang W., Zhao K. et al. Mast cell-deficiency protects mice from streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy. *Transl Res*. 2019. Vol. 208. Pp. 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.01.005>
14. He G., Hu J., Li T. et al. Arrhythmogenic effect of sympathetic histamine in mouse hearts subjected to acute ischemia. *Mol. Med.* 2012. Vol. 18. No. 1. Pp. 1–9. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00225>
15. da Silva E.Z., Jamur M.C., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J. Histochem. Cytochem.* 2014. Vol. 62. No. 10. Pp. 698–738. <https://doi.org/10.1369/0022155414545334>
16. Ahmad S., Wright K.N., Sun X. et al. Mast cell peptidases (carboxypeptidase A and chymase)-mediated hydrolysis of human angiotensin-(1-12) substrate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019. Vol. 518. No. 4. Pp. 651–656. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.098>
17. Zhang X., Shao C., Cheng S. et al. Effect of Guanxin V in animal model of acute myocardial infarction. *BMC Complement. Med. Ther.* 2021. Vol. 21. No. 1. 72. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03211-7>
18. Kritas S.K., Caraffa A., Antinolfi P. et al. Nerve growth factor interactions with mast cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2014. Vol. 27. No. 1. Pp. 15–19. <https://doi.org/10.1177/039463201402700103>
19. Forsythe P. Mast Cells in Neuroimmune Interactions. *Trends Neurosci.* 2019. Vol. 42. No. 1. Pp. 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.09.006>
20. Carthy E., Ellender T. Histamine, Neuroinflammation and Neurodevelopment: A Review. *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. 680214. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.680214>
21. Li F., Yu R., Sun X. et al. Autonomic nervous system receptor-mediated regulation of mast cell degranulation modulates the inflammation after corneal epithelial abrasion. *Exp. Eye Res.* 2022. Vol. 219. 109065. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109065>
22. Worm M., Pazur K., Morakabati P. et al. IgE and non-IgE-mediated pathways in anaphylaxis. *Semin. Immunopathol.* 2025. Vol. 47. No. 1. 34. <https://doi.org/10.1007/s00281-025-01056-7>
23. Guo X., Lei Y., Xu Y. et al. PRL2 negatively regulates FcεRI-mediated activation of mast cells. *Cell Death Dis.* 2025. Vol. 16. No. 1. 322. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07649-2>

24. Aldi S., Robador P.A., Tomita K. et al. IgE receptor-mediated mast-cell renin release. *Am. J. Pathol.* 2014. Vol. 184. No. 2. Pp. 376–381. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.10.016>
25. Lieberman P., Simons F.E.R. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin. Exp. Allergy.* 2015. Vol. 45. No. 8. Pp. 1288–1295. <https://doi.org/10.1111/cea.12520>
26. Castells M., Madden M., Oskeritzian C.A. Mast Cells and Mas-related G Protein-coupled Receptor X2: Itching for Novel Pathophysiological Insights to Clinical Relevance. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2024. Vol. 25. No. 1. 5. <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01183-5>
27. Elieh Ali Komi D., Wohrl S., Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 58. No. 3. Pp. 342–365. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08769-2>
28. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol. Aspects Med.* 2019. Vol. 65. Pp. 70–99. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.001>
29. Kologrivova I., Shtatolkina M., Suslova T. et al. Cells of the Immune System in Cardiac Remodeling: Main Players in Resolution of Inflammation and Repair After Myocardial Infarction. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. 664457. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.664457>
30. Petrovic D., Zorc M., Zorc-Pleskovic R. et al. Morphometrical and stereological analysis of myocardial mast cells in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Folia Biol. (Praha).* 1999. Vol. 45. No. 2. Pp. 63–66.
31. Hiruta Y., Adachi K., Okamoto T. et al. Cardiac mast cells in myocardial diseases. *Kokyu To Junkan.* 1991. Vol. 39. No. 11. Pp. 1133–1138.
32. Li H., Zhang M., Zhao Q. et al. Self-recruited neutrophils trigger over-activated innate immune response and phenotypic change of cardiomyocytes in fulminant viral myocarditis. *Cell Discov.* 2023. Vol. 9. No. 1. 103. <https://doi.org/10.1038/s41421-023-00593-5>
33. Mina Y., Rinkevich-Shop S., Konen E. et al. Mast cell inhibition attenuates myocardial damage, adverse remodeling, and dysfunction during fulminant myocarditis in the rat. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 18. No. 2. Pp. 152–161. <https://doi.org/10.1177/1074248412458975>
34. Ahmad S., Ferrario C.M. Chymase inhibitors for the treatment of cardiac diseases: a patent review (2010–2018). *Expert Opin. Ther. Pat.* 2018. Vol. 28. No. 11. Pp. 755–764. <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1531848>
35. Kitaura-Inenaga K., Hara M., Higuchi K. et al. Gene expression of cardiac mast cell chymase and tryptase in a murine model of heart failure caused by viral myocarditis. *Circ. J.* 2003. Vol. 67. No. 10. Pp. 881–884. <https://doi.org/10.1253/circj.67.881>
36. Tan H., Chen Z., Chen F. et al. Tryptase Promotes the Profibrotic Phenotype Transfer of Atrial Fibroblasts by PAR2 and PPAR $\gamma$  Pathway. *Arch. Med. Res.* 2018. Vol. 49. No. 8. Pp. 568–575. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.12.002>
37. McLarty J.L., Meléndez G.C., Brower G.L. et al. Tryptase/Protease-activated receptor 2 interactions induce selective mitogen-activated protein kinase signaling and collagen synthesis by cardiac fibroblasts. *Hypertension.* 2011. Vol. 58. No. 2. Pp. 264–270. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169417>

38. Bradding P., Pejler G. The controversial role of mast cells in fibrosis. *Immunol. Rev.* 2018. Vol. 282. No. 1. Pp. 198–231. <https://doi.org/10.1111/imr.12626>
39. Stamenov N., Kotov G., Iliev A. et al. Mast cells and basic fibroblast growth factor in physiological aging of rat heart and kidney. *Biotech. Histochem.* 2022. Vol. 97. No. 7. Pp. 504–518. <https://doi.org/10.1080/10520295.2021.2024251>
40. Coppini R., Santini L., Palandri C. et al. Pharmacological Inhibition of Serine Proteases to Reduce Cardiac Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation. *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. 1420. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01420>
41. Sharma J., McHowat J. PGE2 release from tryptase-stimulated rabbit ventricular myocytes is mediated by calcium-independent phospholipase A2 $\gamma$ . *Lipids.* 2011. Vol. 46. No. 5. Pp. 391–397. <https://doi.org/10.1007/s11745-011-3554-0>
42. Palaniyandi S.S., Nagai Y., Watanabe K. et al. Chymase inhibition reduces the progression to heart failure after autoimmune myocarditis in rats. *Exp. Biol. Med.* 2007. Vol. 232. No. 9. Pp. 1213–1221. <https://doi.org/10.3181/0703-RM-85>
43. He G.H., Xu G.L., Cai W.K. et al. Is Histamine H2 Receptor a Real Promising Target for Prevention or Treatment of Heart Failure? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 68. No. 18. 2029. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.078>
44. Huang Y.H., Cai W.K., Yin S.J. et al. Histamine H2 receptor antagonist exposure was related to decreased all-cause mortality in critical ill patients with heart failure: a cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022. Vol. 29. No. 17. 2281. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac226>
45. Goldberger J.J., Arora R., Buckley U. et al. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 73. No. 10. Pp. 1189–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>
46. Stoyek M.R., Hortells L., Quinn T.A. From Mice to Mainframes: Experimental Models for Investigation of the Intracardiac Nervous System. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021. Vol. 8. No. 11. 149. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110149>
47. Matsumori A., Yamamoto K., Shimada M. Cetirizine, a histamine H1 receptor antagonist, improves viral myocarditis. *J. Inflamm.* 2010. Vol. 7. 39. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-39>
48. Wei C.C., Chen Y., Powell L.C. et al. Cardiac kallikrein-kinin system is upregulated in chronic volume overload and mediates an inflammatory induced collagen loss. *PLoS One.* 2012. Vol. 7. No. 6. e40110. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040110>
49. Sharma J.N. The kallikrein-kinin system: from mediator of inflammation to modulator of cardioprotection. *Inflammopharmacology.* 2005. Vol. 12. No. 5–6. Pp. 591–596. <https://doi.org/10.1163/156856005774382760>
50. Li Y., Sun X., Juan Z. et al. Propofol pretreatment alleviates mast cell degranulation by inhibiting SOCE to protect the myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Biomed. Pharmacother.* 2022. Vol. 150. 113014. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113014>
51. Kuzmin V.S., Malykhina I.A., Pustovit K.B. et al. Inflammatory degranulation of the cardiac resident mast cells suppresses the pacemaking and affects activation pattern in the sinoatrial node. *Translat. Res. Anatomy.* 2022. Vol. 26. 100170. <https://doi.org/10.1016/j.tria.2022.100170>

52. Meng R., Chen L.R., Zhang M.L. et al. Effectiveness and Safety of Histamine H2 Receptor Antagonists: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *J. Clin. Pharmacol.* 2023. Vol. 63. No. 1. Pp. 7–20. <https://doi.org/10.1002/jcph.2147>
53. Neumann J., Kirchhefer U., Dhein S. et al. The Roles of Cardiovascular H2-Histamine Receptors Under Normal and Pathophysiological Conditions. *Front. Pharmacol.* 2021. Vol. 12. 732842. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.732842>
54. Egorov Y.V., Filatova T.S., Abramov A.A. et al. Suprastin (Chloropyramine) Causes Proarrhythmic Deterioration of Excitation Conduction, Depolarization and Potentiates Adrenergic Automaticity in the Pulmonary Veins Myocardium. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024. Vol. 176. No. 6. Pp. 761–766. <https://doi.org/10.1007/s10517-024-06104-0>
55. Wang Y., Li Q., Tao B. et al. Fibroblasts in heart scar tissue directly regulate cardiac excitability and arrhythmogenesis. *Science.* 2023. Vol. 381. No. 6665. Pp. 1480–1487. <https://doi.org/10.1126/science.adh9925>
56. Antoniak S., Pawlinski R., Mackman N. Protease-activated receptors and myocardial infarction. *IUBMB Life.* 2011. Vol. 63. No. 6. Pp. 383–389. <https://doi.org/10.1002/iub.441>
57. Feng J., Armillei M.K., Yu A.S. et al. Ca<sup>2+</sup> Signaling in Cardiac Fibroblasts and Fibrosis-Associated Heart Diseases. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2019. Vol. 6. No. 4. 34. <https://doi.org/10.3390/jcdd6040034>
58. Lazzarini P.E., Abbate A., Boutjdir M. et al. Fir(e)ing the Rhythm: Inflammatory Cytokines and Cardiac Arrhythmias. *JACC Basic Transl. Sci.* 2023. Vol. 8. No. 6. Pp. 728–750. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2022.12.004>
59. Malandrino D., Bello F., Lopalco G. et al. Effectiveness and safety of IL-1 inhibition with anakinra in chronic refractory idiopathic myocarditis. *Int. Emerg. Med.* 2024. Vol. 19. No. 2. Pp. 583–588. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03514-2>
60. Ali A., Caldwell R., Pina G. et al. Elevated IL-6 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Diseases.* 2024. Vol. 12. No. 5. 88. <https://doi.org/10.3390/diseases12050088>
61. Arangalage D., Degrauwe N., Michielin O. et al. Pathophysiology, diagnosis and management of cardiac toxicity induced by immune checkpoint inhibitors and BRAF and MEK inhibitors. *Cancer Treat. Rev.* 2021. Vol. 100. 102282. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102282>
62. Pham T.H., Rayo Abella L.M., Buchwalow I. et al. Contractile Effects of Histamine in Mice Overexpressing H1-Histamine and H2-Histamine Receptors in the Atrium. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2025. Vol. 83. No. 2. Pp. 101–112. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001717>
63. Ngkelo A., Richart A., Kirk J.A. et al. Mast cells regulate myofilament calcium sensitization and heart function after myocardial infarction. *J. Exp. Med.* 2016. Vol. 213. No. 7. Pp. 1353–1374. <https://doi.org/10.1084/jem.20160081>
64. Yang D., Liu H.Q., Liu F.Y. et al. The Roles of Noncardiomyocytes in Cardiac Remodeling. *Int. J. Biol. Sci.* 2020. Vol. 16. No. 13. Pp. 2414–2429. <https://doi.org/10.7150/ijbs.47180>

65. Abbate A., Toldo S., Marchetti C. et al. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ. Res.* 2020. Vol. 126. No. 9. Pp. 1260–1280. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315937>
66. Del Buono M.G., Bonaventura A., Vecchié A. et al. Pathogenic pathways and therapeutic targets of inflammation in heart diseases: A focus on Interleukin-1. *Eur. J. Clin. Invest.* 2024. Vol. 54. No. 2. e14110. <https://doi.org/10.1111/eci.14110>
67. Saraf A., Rampoldi A., Chao M. et al. Functional and molecular effects of TNF- $\alpha$  on human iPSC-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Res.* 2021. Vol. 52. 102218. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102218>
68. Schumacher S.M., Naga Prasad S.V. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Heart Failure: an Updated Review. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018. Vol. 20. No. 11. 117. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1067-7>
69. Blanco-Domínguez R., Sánchez-Díaz R., de la Fuente H. et al. A Novel Circulating MicroRNA for the Detection of Acute Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. No. 21. Pp. 2014–2027. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2003608>
70. Wu L., Woudstra L., Dam T.A. et al. Electrocardiographic changes are strongly correlated with the extent of cardiac inflammation in mice with Coxsackievirus B3-induced viral myocarditis. *Cardiovasc. Pathol.* 2021. Vol. 54. 107367. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107367>
71. Wu L., Wang W., Leng Q. et al. Focus on Autoimmune Myocarditis in Graves' Disease: A Case-Based Review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 8. 678645. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.678645>
72. Young N.A., Jablonski K., Schwarz E. et al. Pathological manifestation of autoimmune myocarditis is detected prior to glomerulonephritis in a murine model of lupus nephritis. *Lupus.* 2020. Vol. 29. No. 13. Pp. 1790–1799. <https://doi.org/10.1177/0961203320948959>
73. Nussinovitch U., Shoenfeld Y. The clinical and diagnostic significance of anti-myosin autoantibodies in cardiac disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 44. No. 1. Pp. 98–108. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8229-8>
74. Mascaro-Blanco A., Alvarez K., Yu X. et al. Consequences of unlocking the cardiac myosin molecule in human myocarditis and cardiomyopathies. *Autoimmunity.* 2008. Vol. 41. No. 6. Pp. 442–453. <https://doi.org/10.1080/08916930802031579>
75. Gavrilova S.A., Morozova M.P., Knyazhentseva A.K. et al. Dynamics of development of autoimmune myocarditis in rats. *Biol. Bull. Russ. Acad. Sci.* 2010. Vol. 37. Pp. 511–522. <https://doi.org/10.1134/S1062359010050110>
76. Błyszczuk P. Myocarditis in Humans and in Experimental Animal Models. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019. Vol. 6. 64. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00064>
77. Axelrod M.L., Meijers W.C., Screever E.M. et al. T cells specific for  $\alpha$ -myosin drive immunotherapy-related myocarditis. *Nature.* 2022. Vol. 611. No. 7937. Pp. 818–826. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05432-3>
78. Морозова М.П., Гаврилова С.А., Земцова Л.В. и др. Динамика развития миокардита у крыс, иммунизированных сердечным миозином с неполным адьювантом Фрейнда. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2012. Т. 98. № 2. С. 269–282.
79. Kaya Z., Katus H.A., Rose N.R. Cardiac troponins and autoimmunity: their role in the pathogenesis of myocarditis and of heart failure. *Clin. Immunol.* 2010. Vol. 134. No. 1. Pp. 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.04.008>

80. Won T., Song E.J., Kalinoski H.M. et al. Autoimmune Myocarditis, Old Dogs and New Tricks. *Circ. Res.* 2024. Vol. 134. No. 12. Pp. 1767–1790. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323816>
81. Matsui S., Zong Z.P., Han J.F. et al. Amiodarone minimizes experimental autoimmune myocarditis in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 469. No. 1–3. Pp. 165–173. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01715-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01715-1)
82. Nappi F. Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy in Dilated Heart Failure. *Viruses.* 2025. Vol. 17. No. 4. 484. <https://doi.org/10.3390/v17040484>
83. Yan H.W., Feng Y.D., Tang N. et al. Viral myocarditis: From molecular mechanisms to therapeutic prospects. *Eur. J. Pharmacol.* 2024. Vol. 982. 176935. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176935>
84. Ying C. Viral Myocarditis. *Yale J. Biol. Med.* 2024. Vol. 97. No. 4. Pp. 515–520. <https://doi.org/10.59249/BSHH8575>
85. Fairweather D., Frisancho-Kiss S., Gatewood S. et al. Mast cells and innate cytokines are associated with susceptibility to autoimmune heart disease following coxsackievirus B3 infection. *Autoimmunity.* 2004. Vol. 37. No. 2. Pp. 131–145. <https://doi.org/10.1080/0891693042000196200>
86. Fairweather D., Frisancho-Kiss S., Yusing S.A. et al. Interferon-gamma protects against chronic viral myocarditis by reducing mast cell degranulation, fibrosis, and the profibrotic cytokines transforming growth factor-beta 1, interleukin-1 beta, and interleukin-4 in the heart. *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 165. No. 6. Pp. 1883–1894. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63241-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63241-5)
87. Lovell J.P., Cihakova D., Gilotra N.A. COVID-19 and myocarditis: review of clinical presentations, pathogenesis and management. *Heart Int.* 2022. Vol. 16. Pp. 20–27. <https://doi.org/10.17925/HI.2022.16.1.20>
88. Fairweather D., Beetler D.J., Di Florio D.N. et al. COVID-19, myocarditis and pericarditis. *Circ. Res.* 2023. Vol. 132. Pp. 1302–1319. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321878>
89. Wu L., Jiang Z., Meulendijks E.R. et al. Atrial inflammation and microvascular thrombogenicity are increased in deceased COVID-19 patients. *Cardiovasc. Pathol.* 2023. Vol. 64. 107524. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2023.107524>
90. Li H., Chen X., Wang J.J. et al. Spatiotemporal transcriptomics elucidates the pathogenesis of fulminant viral myocarditis. *Signal Transduct. Target Ther.* 2025. Vol. 10. No. 1. 59. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02143-9>
91. Fankhauser R.G., Johnson D.B., Moslehi J.J. et al. Preclinical mouse models of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Nat. Cardiovasc. Res.* 2025. Vol. 4. No. 5. Pp. 526–538. <https://doi.org/10.1038/s44161-025-00640-2>
92. Rabkin S.W., Tang J.K.K. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail. Rev.* 2021. Vol. 26. No. 4. Pp. 799–812. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09913-3>
93. Abdelatty A., Ahmed M.S., Abdel-Kareem M.A. et al. Acute and Delayed Doxorubicin-Induced Myocardiotoxicity Associated with Elevation of Cardiac Biomarkers, Depletion of Cellular Antioxidant Enzymes, and Several Histopathological and Ultrastructural Changes. *Life (Basel).* 2021. Vol. 11. No. 9. 880. <https://doi.org/10.3390/life11090880>

94. Al Ali A.M., Straatman L.P., Allard M.F. et al. Eosinophilic myocarditis: case series and review of literature. *Can. J. Cardiol.* 2006. Vol. 22. No. 14. Pp. 1233–1237. [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(06\)70965-5](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(06)70965-5)
95. Baughman K.L. Diagnosis of Myocarditis: Death of Dallas Criteria. *Circulation.* 2006. Vol. 113. No. 4. Pp. 593–595. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663>
96. Li H., Dai Z., Wang B. et al. A case report of eosinophilic myocarditis and a review of the relevant literature. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015. Vol. 15. 15. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0003-7>
97. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. No. 33. Pp. 2636–2648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh210>
98. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021. Vol. 18. No. 3. Pp. 169–193. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>
99. Barry A.R., Windram J.D., Graham M.M. Clozapine-Associated Myocarditis: Case Report and Literature. *Can. J. Hosp. Pharm. Rev.* 2015. Vol. 68. No. 5. Pp. 427–429. <https://doi.org/10.4212/cjhp.v68i5.1493>

## REFERENCES

1. Lampejo T., Durkin S.M., Bhatt N. et al. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clin. Med.* 2021;**21**(5):e505–e510. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0121>
2. Vicenzetto C., Giordani A.S., Menghi C. et al. The Role of the Immune System in Pathobiology and Therapy of Myocarditis: A Review. *Biomedicines.* 2024;**12**(6):1156. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061156>
3. Liu K., Han B. Role of immune cells in the pathogenesis of myocarditis. *J. Leukoc. Biol.* 2024;**115**(2):253–275. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiad143>
4. Arutyunov G.P., Dragunov D.O., Zhironov I.V. et al. Миокардиты. Клинические рекомендации 2025 [2025 Clinical practice guidelines for Myocarditises]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2025;**30**(8):6458. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6458>
5. Schulz-Menger J., Collini V., Gröschel J. et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. *Eur. Heart J.* 2025;**46**(40):3952–4041. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf192>
6. Morozova M.P., Kurenkova A.D., Umarova B.A. Uchastiye tandema “tuchnaya kletka – neyron” v regulyatsii raboty serdtsa pri serdechno-sosudistyykh patologiyakh [The role of mast cell–neuron tandem in the regulation of cardiac function in cardiovascular pathologies]. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2024;**110**(3):349–374. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S0022093024020145>
7. Levick S.P. Histamine receptors in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2022;**27**(4):1355–1372. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10166-x>

8. Levick S.P., Widiapradja A. Mast Cells: Key Contributors to Cardiac Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;**19**(1):231. <https://doi.org/10.3390/ijms19010231>
9. Varricchi G., Rossi F.W., Galdiero M.R. et al. Physiological Roles of Mast Cells: Collegium Internationale Allergologicum Update 2019. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019;**179**(4):247–261. <https://doi.org/10.1159/000500088>
10. Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Sovremennyye tekhnologii vizualizatsii tuchnykh kletok dlya biologii i meditsiny (obzor) [Modern imaging technologies of mast cells for biology and medicine (Review)]. *Sovremennyye tekhnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine.* 2021;**13**(4):93–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.10>
11. Jin J., Jiang Y., Chakrabarti S. et al. Cardiac Mast Cells: A Two-Head Regulator in Cardiac Homeostasis and Pathogenesis Following Injury. *Front. Immunol.* 2022;**13**:963444. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.963444>
12. Levick S.P., Brower G.L., Janicki J. Substance P-mediated cardiac mast cell activation: An in vitro study. *Neuropeptides.* 2019;**74**:52–59. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2019.01.002>
13. He A., Fang W., Zhao K. et al. Mast cell-deficiency protects mice from streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy. *Transl. Res.* 2019;**208**:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.01.005>
14. He G., Hu J., Li T. et al. Arrhythmogenic effect of sympathetic histamine in mouse hearts subjected to acute ischemia. *Mol. Med.* 2012;**18**(1):1–9. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00225>
15. da Silva E.Z., Jamur M.C., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J. Histochem. Cytochem.* 2014;**62**(10):698–738. <https://doi.org/10.1369/0022155414545334>
16. Ahmad S., Wright K.N., Sun X. et al. Mast cell peptidases (carboxypeptidase A and chymase)-mediated hydrolysis of human angiotensin-(1-12) substrate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;**518**(4):651–656. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.098>
17. Zhang X., Shao C., Cheng S. et al. Effect of Guanxin V in animal model of acute myocardial infarction. *BMC Complement. Med. Ther.* 2021;**21**(1):72. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03211-7>
18. Kritas S.K., Caraffa A., Antinolfi P. et al. Nerve growth factor interactions with mast cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2014;**27**(1):15–19. <https://doi.org/10.1177/039463201402700103>
19. Forsythe P. Mast Cells in Neuroimmune Interactions. *Trends Neurosci.* 2019;**42**(1):43–55. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.09.006>
20. Carthy E., Ellender T. Histamine, Neuroinflammation and Neurodevelopment: A Review. *Front. Neurosci.* 2021;**15**:680214. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.680214>
21. Li F., Yu R., Sun X. et al. Autonomic nervous system receptor-mediated regulation of mast cell degranulation modulates the inflammation after corneal epithelial abrasion. *Exp. Eye Res.* 2022;**219**:109065. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109065>
22. Worm M., Pazur K., Morakabati P. et al. IgE and non-IgE-mediated pathways in anaphylaxis. *Semin. Immunopathol.* 2025;**47**(1):34. <https://doi.org/10.1007/s00281-025-01056-7>

23. Guo X., Lei Y., Xu Y. et al. PRL2 negatively regulates FcεRI-mediated activation of mast cells. *Cell Death Dis.* 2025;**16**(1):322. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07649-2>
24. Aldi S., Robador P.A., Tomita K. et al. IgE receptor-mediated mast-cell renin release. *Am. J. Pathol.* 2014;**184**(2):376–381. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.10.016>
25. Lieberman P., Simons F.E.R. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin. Exp. Allergy.* 2015;**45**(8):1288–1295. <https://doi.org/10.1111/cea.12520>
26. Castells M., Madden M., Oskeritzian C.A. Mast Cells and Mas-related G Protein-coupled Receptor X2: Itching for Novel Pathophysiological Insights to Clinical Relevance. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2024;**25**(1):5. <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01183-5>
27. Elieh Ali Komi D., Wohrl S., Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020;**58**(3):342–365. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08769-2>
28. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol. Aspects Med.* 2019;**65**:70–99. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.001>
29. Kologrivova I., Shtatolkina M., Suslova T. et al. Cells of the Immune System in Cardiac Remodeling: Main Players in Resolution of Inflammation and Repair After Myocardial Infarction. *Front. Immunol.* 2021;**12**:664457. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.664457>
30. Petrovic D., Zorc M., Zorc-Pleskovic R. et al. Morphometrical and stereological analysis of myocardial mast cells in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Folia Biol. (Praha).* 1999;**45**(2):63–66.
31. Hiruta Y., Adachi K., Okamoto T. et al. Cardiac mast cells in myocardial diseases. *Kokyu To Junkan.* 1991;**39**(11):1133–1138.
32. Li H., Zhang M., Zhao Q. et al. Self-recruited neutrophils trigger over-activated innate immune response and phenotypic change of cardiomyocytes in fulminant viral myocarditis. *Cell Discov.* 2023;**9**(1):103. <https://doi.org/10.1038/s41421-023-00593-5>
33. Mina Y., Rinkevich-Shop S., Konen E. et al. Mast cell inhibition attenuates myocardial damage, adverse remodeling, and dysfunction during fulminant myocarditis in the rat. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2013;**18**(2):152–161. <https://doi.org/10.1177/1074248412458975>
34. Ahmad S., Ferrario C.M. Chymase inhibitors for the treatment of cardiac diseases: a patent review (2010–2018). *Expert Opin. Ther. Pat.* 2018;**28**(11):755–764. <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1531848>
35. Kitaura-Inenaga K., Hara M., Higuchi K. et al. Gene expression of cardiac mast cell chymase and tryptase in a murine model of heart failure caused by viral myocarditis. *Circ. J.* 2003;**67**(10):881–884. <https://doi.org/10.1253/circj.67.881>
36. Tan H., Chen Z., Chen F. et al. Tryptase Promotes the Profibrotic Phenotype Transfer of Atrial Fibroblasts by PAR2 and PPARγ Pathway. *Arch. Med. Res.* 2018;**49**(8):568–575. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.12.002>
37. McLarty J.L., Meléndez G.C., Brower G.L. et al. Tryptase/Protease-activated receptor 2 interactions induce selective mitogen-activated protein kinase signaling and collagen synthesis by cardiac fibroblasts. *Hypertension.* 2011;**58**(2):264–270. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169417>

38. Bradding P., Pejler G. The controversial role of mast cells in fibrosis. *Immunol. Rev.* 2018;**282**(1):198–231. <https://doi.org/10.1111/imr.1262610>
39. Stamenov N., Kotov G., Iliev A. et al. Mast cells and basic fibroblast growth factor in physiological aging of rat heart and kidney. *Biotech. Histochem.* 2022;**97**(7):504–518. <https://doi.org/10.1080/10520295.2021.2024251>
40. Coppini R., Santini L., Palandri C. et al. Pharmacological Inhibition of Serine Proteases to Reduce Cardiac Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation. *Front. Pharmacol.* 2019;**10**:1420. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01420>
41. Sharma J., McHowat J. PGE2 release from tryptase-stimulated rabbit ventricular myocytes is mediated by calcium-independent phospholipase A2 $\gamma$ . *Lipids.* 2011;**46**(5):391–397. <https://doi.org/10.1007/s11745-011-3554-0>
42. Palaniyandi S.S., Nagai Y., Watanabe K. et al. Chymase inhibition reduces the progression to heart failure after autoimmune myocarditis in rats. *Exp. Biol. Med.* 2007;**232**(9):1213–1221. <https://doi.org/10.3181/0703-RM-85>
43. He G.H., Xu G.L., Cai W.K. et al. Is Histamine H2 Receptor a Real Promising Target for Prevention or Treatment of Heart Failure? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;**68**(18):2029. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.078>
44. Huang Y.H., Cai W.K., Yin S.J. et al. Histamine H2 receptor antagonist exposure was related to decreased all-cause mortality in critical ill patients with heart failure: a cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022;**29**(17):2281. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac226>
45. Goldberger J.J., Arora R., Buckley U. et al. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;**73**(10):1189–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>
46. Stoyek M.R., Hortells L., Quinn T.A. From Mice to Mainframes: Experimental Models for Investigation of the Intracardiac Nervous System. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021;**8**(11):149. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110149>
47. Matsumori A., Yamamoto K., Shimada M. Cetirizine, a histamine H1 receptor antagonist, improves viral myocarditis. *J. Inflamm.* 2010;**7**:39. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-39>
48. Wei C.C., Chen Y., Powell L.C. et al. Cardiac kallikrein-kinin system is upregulated in chronic volume overload and mediates an inflammatory induced collagen loss. *PLoS One.* 2012;**7**(6):e40110. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040110>
49. Sharma J.N. The kallikrein-kinin system: from mediator of inflammation to modulator of cardioprotection. *Inflammopharmacology.* 2005;**12**(5–6):591–596. <https://doi.org/10.1163/156856005774382760>
50. Li Y., Sun X., Juan Z. et al. Propofol pretreatment alleviates mast cell degranulation by inhibiting SOCE to protect the myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Biomed. Pharmacother.* 2022;**150**:113014. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113014>
51. Kuzmin V.S., Malykhina I.A., Pustovit K.B. et al. Inflammatory degranulation of the cardiac resident mast cells suppresses the pacemaking and affects activation pattern in the sinoatrial node. *Translat. Res. Anatomy.* 2022;**26**:100170. <https://doi.org/10.1016/j.tria.2022.100170>

52. Meng R., Chen L.R., Zhang M.L. et al. Effectiveness and Safety of Histamine H2 Receptor Antagonists: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *J. Clin. Pharmacol.* 2023;**63**(1):7–20. <https://doi.org/10.1002/jcph.2147>
53. Neumann J., Kirchhefer U., Dhein S. et al. The Roles of Cardiovascular H2-Histamine Receptors Under Normal and Pathophysiological Conditions. *Front. Pharmacol.* 2021;**12**:732842. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.732842>
54. Egorov Y.V., Filatova T.S., Abramov A.A. et al. Suprastin (Chloropyramine) Causes Proarrhythmic Deterioration of Excitation Conduction, Depolarization and Potentiates Adrenergic Automaticity in the Pulmonary Veins Myocardium. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;**176**(6):761–766. <https://doi.org/10.1007/s10517-024-06104-0>
55. Wang Y., Li Q., Tao B. et al. Fibroblasts in heart scar tissue directly regulate cardiac excitability and arrhythmogenesis. *Science.* 2023;**381**(6665):1480–1487. <https://doi.org/10.1126/science.adh9925>
56. Antoniak S., Pawlinski R., Mackman N. Protease-activated receptors and myocardial infarction. *IUBMB Life.* 2011;**63**(6):383–389. <https://doi.org/10.1002/iub.441>
57. Feng J., Armillei M.K., Yu A.S. et al. Ca<sup>2+</sup> Signaling in Cardiac Fibroblasts and Fibrosis-Associated Heart Diseases. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2019;**6**(4):34. <https://doi.org/10.3390/jcdd6040034>
58. Lazzerini P.E., Abbate A., Boutjdir M. et al. Fir(e)ing the Rhythm: Inflammatory Cytokines and Cardiac Arrhythmias. *JACC Basic Transl. Sci.* 2023;**8**(6):728–750. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.12.004>
59. Malandrino D., Bello F., Lopalco G. et al. Effectiveness and safety of IL-1 inhibition with anakinra in chronic refractory idiopathic myocarditis. *Int. Emerg. Med.* 2024;**19**(2):583–588. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03514-2>
60. Ali A., Caldwell R., Pina G. et al. Elevated IL-6 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Diseases.* 2024;**12**(5):88. <https://doi.org/10.3390/diseases12050088>
61. Arangalage D., Degrauwe N., Michielin O. et al. Pathophysiology, diagnosis and management of cardiac toxicity induced by immune checkpoint inhibitors and BRAF and MEK inhibitors. *Cancer Treat. Rev.* 2021;**100**:102282. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102282>
62. Pham T.H., Rayo Abella L.M., Buchwalow I. et al. Contractile Effects of Histamine in Mice Overexpressing H1-Histamine and H2-Histamine Receptors in the Atrium. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2025;**83**(2):101–112. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001717>
63. Ngkelo A., Richart A., Kirk J.A. et al. Mast cells regulate myofilament calcium sensitization and heart function after myocardial infarction. *J. Exp. Med.* 2016;**213**(7):1353–1374. <https://doi.org/10.1084/jem.20160081>
64. Yang D., Liu H.Q., Liu F.Y. et al. The Roles of Noncardiomyocytes in Cardiac Remodeling. *Int. J. Biol. Sci.* 2020;**16**(13):2414–2429. <https://doi.org/10.7150/ijbs.47180>
65. Abbate A., Toldo S., Marchetti C. et al. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ. Res.* 2020;**126**(9):1260–1280. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315937>

66. Del Buono M.G., Bonaventura A., Vecchié A. et al. Pathogenic pathways and therapeutic targets of inflammation in heart diseases: A focus on Interleukin-1. *Eur. J. Clin. Invest.* 2024;**54**(2):e14110. <https://doi.org/10.1111/eci.14110>
67. Saraf A., Rampoldi A., Chao M. et al. Functional and molecular effects of TNF- $\alpha$  on human iPSC-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Res.* 2021;**52**:102218. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102218>
68. Schumacher S.M., Naga Prasad S.V. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Heart Failure: an Updated Review. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018;**20**(11):117. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1067-7>
69. Blanco-Domínguez R., Sánchez-Díaz R., de la Fuente H. et al. A Novel Circulating MicroRNA for the Detection of Acute Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2021;**384**(21):2014–2027. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2003608>
70. Wu L., Woudstra L., Dam T.A. et al. Electrocardiographic changes are strongly correlated with the extent of cardiac inflammation in mice with Cocksackievirus B3-induced viral myocarditis. *Cardiovasc. Pathol.* 2021;**54**:107367. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107367>
71. Wu L., Wang W., Leng Q. et al. Focus on Autoimmune Myocarditis in Graves' Disease: A Case-Based Review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;**8**:678645. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.678645>
72. Young N.A., Jablonski K., Schwarz E. et al. Pathological manifestation of autoimmune myocarditis is detected prior to glomerulonephritis in a murine model of lupus nephritis. *Lupus.* 2020;**29**(13):1790–1799. <https://doi.org/10.1177/0961203320948959>
73. Nussinovitch U., Shoenfeld Y. The clinical and diagnostic significance of anti-myosin autoantibodies in cardiac disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013;**44**(1):98–108. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8229-8>
74. Mascaro-Blanco A., Alvarez K., Yu X. et al. Consequences of unlocking the cardiac myosin molecule in human myocarditis and cardiomyopathies. *Autoimmunity.* 2008;**41**(6):442–453. <https://doi.org/10.1080/08916930802031579>
75. Gavrilova S.A., Morozova M.P., Knyazhentseva A.K. et al. Dynamics of development of autoimmune myocarditis in rats. *Biol. Bull. Russ. Acad. Sci.* 2010;**37**:511–522. <https://doi.org/10.1134/S1062359010050110>
76. Błyszczuk P. Myocarditis in Humans and in Experimental Animal Models. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019;**6**:64. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00064>
77. Axelrod M.L., Meijers W.C., Screever E.M. et al. T cells specific for  $\alpha$ -myosin drive immunotherapy-related myocarditis. *Nature.* 2022;**611**(7937):818–826. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05432-3>
78. Morozova M.P., Gavrilova S.A., Zemtsova L.V. et al. Dinamika razvitiya miokardita u krysa, immunizirovannykh serdechnym miozinom s nepolnym ad'yuvantom Freynda [Dynamic of myocarditis development in rats after injection of cardiac myosine combined with IFA]. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2012;**98**(2):269–282. (In Russ.)
79. Kaya Z., Katus H.A., Rose N.R. Cardiac troponins and autoimmunity: their role in the pathogenesis of myocarditis and of heart failure. *Clin. Immunol.* 2010;**134**(1):80–88. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.04.008>

80. Won T., Song E.J., Kalinoski H.M. et al. Autoimmune Myocarditis, Old Dogs and New Tricks. *Circ. Res.* 2024;**134**(12):1767–1790.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323816>
81. Matsui S., Zong Z.P., Han J.F. et al. Amiodarone minimizes experimental autoimmune myocarditis in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2003;**469**(1–3):165–173.  
[https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01715-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01715-1)
82. Nappi F. Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy in Dilated Heart Failure. *Viruses.* 2025;**17**(4):484. <https://doi.org/10.3390/v17040484>
83. Yan H.W., Feng Y.D., Tang N. et al. Viral myocarditis: From molecular mechanisms to therapeutic prospects. *Eur. J. Pharmacol.* 2024;**982**:176935.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176935>
84. Ying C. Viral Myocarditis. *Yale J. Biol. Med.* 2024;**97**(4):515–520.  
<https://doi.org/10.59249/BSHH8575>
85. Fairweather D., Frisancho-Kiss S., Gatewood S. et al. Mast cells and innate cytokines are associated with susceptibility to autoimmune heart disease following coxsackievirus B3 infection. *Autoimmunity.* 2004;**37**(2):131–145.  
<https://doi.org/10.1080/0891693042000196200>
86. Fairweather D., Frisancho-Kiss S., Yusing S.A. et al. Interferon-gamma protects against chronic viral myocarditis by reducing mast cell degranulation, fibrosis, and the profibrotic cytokines transforming growth factor-beta 1, interleukin-1 beta, and interleukin-4 in the heart. *Am. J. Pathol.* 2004;**165**(6):1883–1894.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63241-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63241-5)
87. Lovell J.P., Cihakova D., Gilotra N.A. COVID-19 and myocarditis: review of clinical presentations, pathogenesis and management. *Heart Int.* 2022;**16**:20–27.  
<https://doi.org/10.17925/HI.2022.16.1.20>
88. Fairweather D., Beetler D.J., Di Florio D.N. et al. COVID-19, myocarditis and pericarditis. *Circ. Res.* 2023;**132**:1302–1319.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321878>
89. Wu L., Jiang Z., Meulendijks E.R. et al. Atrial inflammation and microvascular thrombogenicity are increased in deceased COVID-19 patients. *Cardiovasc. Pathol.* 2023;**64**:107524. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2023.107524>
90. Li H., Chen X., Wang J.J. et al. Spatiotemporal transcriptomics elucidates the pathogenesis of fulminant viral myocarditis. *Signal Transduct. Target Ther.* 2025;**10**(1):59.  
<https://doi.org/10.1038/s41392-025-02143-9>
91. Fankhauser R.G., Johnson D.B., Moslehi J.J. et al. Preclinical mouse models of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Nat. Cardiovasc. Res.* 2025;**4**(5):526–538. <https://doi.org/10.1038/s44161-025-00640-2>
92. Rabkin S.W., Tang J.K.K. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail. Rev.* 2021;**26**(4):799–812.  
<https://doi.org/10.1007/s10741-020-09913-3>
93. Abdelatty A., Ahmed M.S., Abdel-Kareem M.A. et al. Acute and Delayed Doxorubicin-Induced Myocardiotoxicity Associated with Elevation of Cardiac Biomarkers, Depletion of Cellular Antioxidant Enzymes, and Several Histopathological and Ultrastructural Changes. *Life (Basel).* 2021;**11**(9):880.  
<https://doi.org/10.3390/life11090880>

94. Al Ali A.M., Straatman L.P., Allard M.F. et al. Eosinophilic myocarditis: case series and review of literature. *Can. J. Cardiol.* 2006;**22**(14):1233–1237.  
[https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(06\)70965-5](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(06)70965-5)
95. Baughman K.L. Diagnosis of Myocarditis: Death of Dallas Criteria. *Circulation.* 2006;**113**(4):593–595. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663>
96. Li H., Dai Z., Wang B. et al. A case report of eosinophilic myocarditis and a review of the relevant literature. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015;**15**:15.  
<https://doi.org/10.1186/s12872-015-0003-7>
97. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013;**34**(33):2636–2648.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh210>
98. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;**18**(3):169–193.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>
99. Barry A.R., Windram J.D., Graham M.M. Clozapine-Associated Myocarditis: Case Report and Literature. *Can. J. Hosp. Pharm. Rev.* 2015;**68**(5):427–429.  
<https://doi.org/10.4212/cjhp.v68i5.1493>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Мария Павловна – канд. биол. наук; доц., Институт физиологии, Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Российская Федерация  
E-mail: mormasha@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-7829-4753>

Лысенко Наталья Николаевна – канд. биол. наук; доц., Институт физиологии, Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Российская Федерация  
E-mail: fraunata@yandex.ru  
<https://orcid.org/0009-0008-8688-8456>

Буслаева Наталья Николаевна – ст. преподаватель, Институт физиологии, Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Российская Федерация  
E-mail: natalie.buslaeva@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-3490-6471>

Поступила в редакцию 03.12.2025

После доработки 03.03.2026

Принята к публикации 04.03.2026

ABOUT THE AUTHORS

Morozova, Maria P. – Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Institute of Physiology,  
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation  
E-mail: mormasha@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-7829-4753>

Lysenko, Natalya N. – Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Institute of Physiology,  
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation  
E-mail: fraunata@yandex.ru  
<https://orcid.org/0009-0008-8688-8456>

Buslaeva Natalya Nikolaevna – Senior Lecturer, Institute of Physiology,  
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation  
E-mail: natalie.buslaeva@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-3490-6471>

Received December 03, 2025  
Revised March 03, 2026  
Accepted March 04, 2026