

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ МИОКАРДА И АДАПТАЦИЯ СЕРДЦА К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

О.С. Арташян^{1,2}, Ю.С. Храмова^{1,2}, Н.В. Тюменцева¹, Б.Г. Юшков^{1,2}, В.А. Черешнев^{1,2}

¹Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия;

²Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург, Россия.

Цель: изучить основные морфометрические показатели кардиомиоцитов, микроциркуляторного русла и тучных клеток сердца крыс при физической нагрузке на фоне нормального и измененного метаболизма кардиомиоцитов. **Материалы и методы.** Крыс подвергали физической нагрузке, которая заключалась в ежедневном плавании с грузом 20 % от массы тела, 5 циклов по 1 минуте нагрузка/отдых, на протяжении 4 недель. Для изменения метаболизма кардиомиоцитов использовали вещество мельдоний. На гистологических препаратах производили оценку состояния сердца по показателям: количество кардиомиоцитов на 1 мм², диаметр кардиомиоцитов, количество ядер кардиомиоцитов, количество кровеносных сосудов на 1 мм², площадь кровеносных сосудов в мм²; количество тучных клеток на 1 мм²; оценивали синтетическую и дегрануляционную активность тучных клеток. **Результаты.** Установлено, что у крыс при ежедневном плавании гипертрофия кардиомиоцитов и возрастание числа кровеносных сосудов развиваются параллельно увеличению числа и функциональной активности тучных клеток в миокарде. Под влиянием вещества мельдоний, смещающего энергетический обмен кардиомиоцитов в сторону окисления глюкозы, отмечается ослабление гипертрофии последних и отсутствует реакция тучных клеток. **Заключение.** Выявленные результаты указывают на возможную связь физиологической гипертрофии миокарда с состоянием иммунной системы и зависимость чувствительности кардиомиоцитов к медиаторам тучных клеток от метаболических процессов в них.

Ключевые слова: тучные клетки (мастоциты), миокард, кардиомиоциты, гипертрофия, стресс, физическая нагрузка, мельдоний.

Введение. В последние годы сформировалось четкое представление об иммунной системе как элементе единой нейроиммунно-эндокринной системы и внимание исследователей все больше привлекает ее роль в регуляции физиологических функций. Особый интерес представляют тучные клетки – многоликие фигуры естественного иммунитета, определяющие значительно больше процессов в тканях, нежели просто генерирование воспаления и расширение сосудов в IgE-зависимых реакциях на антиген.

Физиологическая гипертрофия миокарда появляется, когда сердце испытывает большие периодические нагрузки, сменяющиеся паузами. Такой вид увеличения сердца часто встречается у спортсменов, когда интенсивные тренировки сменяются отдыхом. Вместе с ростом волокон мышц растут нервы, капилляры, поэтому кровоснабжение, нервная трофика остаются нормальными. Такой вид гипертрофии означает сбалансированный рост тканей, который позволяет сердцу эффективно

работать в условиях повышенной нагрузки. Вместе с тем возникает вопрос о координации роста мышечных клеток, сосудов и нервов. На роль такого координатора могут претендовать тучные клетки. В миокарде они составляют 4–9 % от общего количества немускульных клеток [1]. Тучные клетки локализуются в периваскулярной ткани, адвентиции сосудов, выявляются также в коронарной атероме. Они являются высоко гетерогенными иммунными клетками, обладающими созвездием поверхностных рецепторов и продуцирующими широкий спектр воспалительных и иммуномодулирующих медиаторов. Эти особенности позволяют клеткам действовать как часовые в опасных ситуациях, а также реагировать на метаболические изменения в их микроокружении [6]. Сердечные тучные клетки хранят и секретируют целый ряд медиаторов, которые могут определять множественные эффекты в гомеостатическом контроле кардиометаболических функций [4].

Кардиомиоциты способны адаптировать-

ся к доступным ресурсам и вырабатывать энергию путем окисления глюкозы, жирных кислот, лактата и кетоновых тел. Соотношение между путями получения энергии меняется при действии на организм экстремальных факторов и при патологии [2].

Цель работы: изучить основные морфометрические показатели кардиомиоцитов, микроциркуляторного русла и тучных клеток сердца крыс при физической нагрузке на фоне нормального и измененного метаболизма кардиомиоцитов.

Материалы и методы. Исследование проводили на половозрелых крысах самцах линии Вистар массой 125–270 г. Условия содержания и обращение с используемыми в эксперименте животными соответствовали Директиве Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, которых используют для научных целей» (2010/63/EU). На проведение данного экспериментального исследования получено разрешение локального этического комитета ИИФ УрО РАН (протокол № 10 от 03.06.2016).

Животных подвергали физической нагрузке, которая заключалась в ежедневном плавании с грузом 20 % от массы тела, 5 циклов по 1 минуте нагрузка/отдых, на протяжении 4 недель.

Для изменения метаболизма кардиомиоцитов использовали вещество мельдоний – согласно международному союзу теоретической и прикладной химии (МСТПХ, англ. IUPAC) – 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат [3]. В условиях ишемии мельдоний способствует смещению энергетического обмена в сторону окисления глюкозы, что в условиях дефицита O_2 позволяет клеткам снизить его потребление и увеличить образование энергии.

Экспериментальные животные были разделены на 2 группы: 1) крысы, подвергнутые только физической нагрузке, $n = 7$; 2) крысы, которым за 10 минут перед каждым воздействием вводили внутримышечно вещество мельдоний в дозе 10 мг/кг, $n = 7$. Контрольную группу составили интактные крысы ($n = 7$). Животных выводили из эксперимента через 4 недели путем передозировки эфирного наркоза.

Для гистологического исследования брали сердца, которые фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. После стандартной гистологической проводки на автома-

те закрытого типа Shandon Excelsior (MICROM International GmbH, Германия) материал заливали в парафин с помощью станции для заливки биологических тканей парафином EG 1160 (Leica, Германия). После этого полученные парафиновые блоки нарезали на полуавтоматическом микротоме Thermo scientific Microm HM 450 (MICROM International GmbH, Германия), толщина срезов сердца составляла 4–5 мкм.

Для морфометрических исследований препараты окрашивали гематоксилин-эозином, для выявления тучных клеток – толуидиновым синим и азуром II. С помощью светового микроскопа (Leica DFC 420, Германия) производили оценку состояния сердца с помощью программы ImageJ по следующим показателям: количество кардиомиоцитов на 1 мм^2 , диаметр кардиомиоцитов, количество ядер кардиомиоцитов, количество кровеносных сосудов на 1 мм^2 , площадь кровеносных сосудов в мм^2 .

Подсчет тучных клеток в сердце проводили на единицу площади с пересчетом на 1 мм^2 . Для оценки синтетической и дегрануляционной активности тучные клетки классифицировали на 4 типа. К «1» типу относили клетки с малым содержанием гранул секрета в цитоплазме, который располагался околочелювочно. Тип «2» – клетки с хорошо дифференцированной гранулярностью в цитоплазме и диффузным расположением гранул. Тип «3» – крупные клетки с плотным и диффузным расположением гранул в цитоплазме. К типу «0» относили дегранулированные клетки с признаками нарушения целостности цитоплазматической мембраны и выделения в окружающее тканевое пространство цитоплазматических гранул. Для определения синтетической активности вычисляли средний гистохимический коэффициент (СГХК): $\text{СГХК} = (3n + 2n + 1n + 0n) / 100$, где n – соответственно число клеток типа 3, 2, 1 или 0 согласно классификации, приведенной выше, 100 – общее число подсчитанных клеток в группе. Для оценки функциональной активности по выбросу гранул тучных клеток в межклеточное пространство использовали коэффициент дегрануляции (КД, %), который рассчитывали по формуле: $\text{КД} = \text{Д} / (\text{Д} + \text{Н}) \times 100$, где Д – число клеток с явными признаками дегрануляции, Н – число не активированных тучных клеток.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 8.0.

Физиология

Сравнение групп выполняли с использованием критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что у интактных крыс сердце характеризуется наличием кардиомиоцитов со средним диаметром $69,17 \pm 7,08$ мкм. Количество кровеносных сосудов, пронизывающих волокна кардиомиоцитов, составляет $2,56 \pm 0,69$ единицы на 1 мм^2 (табл. 1, рис. 1).

При анализе состояния тучных клеток ин-

тактного сердца были выявлены разнообразные типы мастоцитов, отличающиеся содержанием гранул в цитоплазме. В ткани сердца встречается относительно большое количество клеток с низким и средним содержанием гранул в цитоплазме типа «1+» и «2+». Наблюдается низкое содержание клеток, находящихся в состоянии активной дегрануляции типа «0». В то же время в физиологических условиях в сердце содержится достаточно низкое количество зрелых мастоцитов

Таблица 1
Table 1

Основные морфологические показатели сердца крыс экспериментальных групп
The main morphological indicators of the rat heart in experimental groups

Показатели сердца Heart indicators	Экспериментальные группы Experimental groups		
	Интактные крысы Intact rats	Крысы, подвергавшиеся физической нагрузке Trained rats	Крысы, подвергавшиеся физической нагрузке + мeldonium Trained rats + meldonium
Площадь сосудов (мм^2) Vessel area (mm^2)	$0,16 \pm 0,07$	$0,05 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,05$
Количество сосудов (ед. / 1 мм^2) Number of vessels (per mm^2)	$2,56 \pm 0,69$	$5,25 \pm 0,63^*$	$2,60 \pm 0,98^{**}$
Количество кардиомиоцитов (кл. / 1 мм^2) Number of cardiomyocytes (per mm^2)	$200,80 \pm 11,37$	$211,50 \pm 5,6$	$200,13 \pm 13,23$
Диаметр кардиомиоцитов (мкм) Diameter of cardiomyocytes (μm)	$69,17 \pm 7,08$	$102,00 \pm 4,08^*$	$85,05 \pm 3,43^{***}$
Количество ядер кардиомиоцитов (ед. / 1 мм^2) Number of nuclei (per mm^2)	$314,96 \pm 23,23$	$319,00 \pm 17,23$	$369,00 \pm 24,74$

Примечание: * различие с группой интактных крыс достоверно ($p < 0,05$), ** различие с группой крыс, подвергавшихся физической нагрузке, достоверно ($p < 0,05$).

Note: * differences are significant in relation to intact rats ($p < 0.05$), ** differences are significant in relation to trained rats ($p < 0.05$).

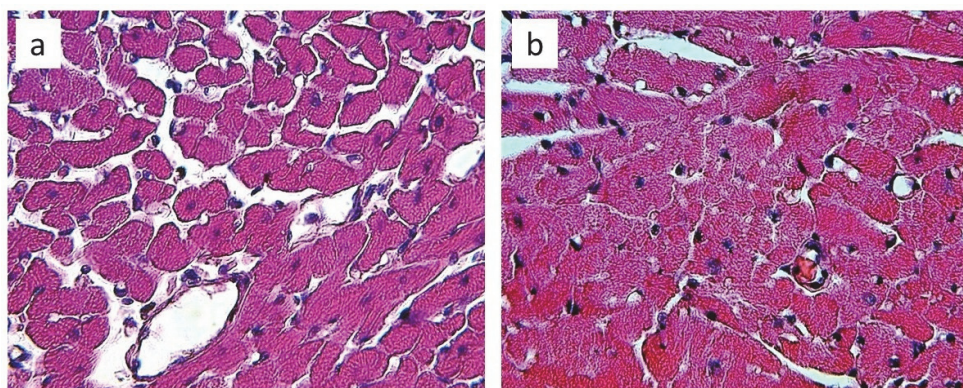


Рис. 1. Кардиомиоциты крыс, окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 400$:
а – кардиомиоциты интактных крыс, б – кардиомиоциты крыс, подвергавшихся физической нагрузке

Fig. 1. Cardiomyocytes of rats, hematoxylin and eosin staining, $\times 400$:
a – cardiomyocytes of intact rats, b – cardiomyocytes of trained rats

с высоким содержанием гранул в цитоплазме типа «3+», что свидетельствует о том, что тучные клетки сердца находятся в состоянии относительной активности (табл. 2, рис. 2).

У крыс, подвергавшихся плаванию на протяжении 4 недель, развивается отчетливо выраженная физиологическая гипертрофия: количество кардиомиоцитов и ядер на единицу площади достоверно не изменяется, но существенно выражена функциональная гипертрофия волокон. Наблюдается возрастание

числа кровеносных сосудов, образовавшихся путем неоангиогенеза в миокарде. В ходе этого процесса происходит реорганизация первичной капиллярной сети (см. табл. 1). Поддержание адекватного уровня кровотока является неременным условием восполнения структурно-функциональных повреждений клеток при гипоксии и ишемии. Главными участниками стимуляции ангиогенеза выступают факторы роста сосудов, поступающие в ишемизированную сердечную ткань. Они

Таблица 2
Table 2

Характеристика тучных клеток сердца крыс экспериментальных групп
Mast cells of the rat heart

Показатели тучных клеток Indicators of mast cells	Экспериментальные группы Experimental groups		
	Интактные крысы Intact rats	Крысы, подвергавшиеся физической нагрузке Trained rats	Крысы, подвергавшиеся физической нагрузке + мeldonium Trained rats + meldonium
Количество клеток «3+» (кл. / 1 мм ²) Number of cells «3+» (per mm ²)	0,76 ± 0,08	0,97 ± 0,21	0,80 ± 0,14
Количество клеток «2+» (кл. / 1 мм ²) Number of cells «2+» (per mm ²)	1,32 ± 0,11	2,61 ± 0,06*	1,80 ± 0,37**
Количество клеток «1+» (кл. / 1 мм ²) Number of cells «1+» (per mm ²)	1,40 ± 0,23	1,55 ± 0,26	1,06 ± 0,01*
Количество клеток «0» (кл. / 1 мм ²) Number of cells «0» (per mm ²)	0,04 ± 0,01	0,25 ± 0,07*	0,06 ± 0,01
Общее количество клеток (кл. / 1 мм ²) Total number of cells (per mm ²)	3,52 ± 0,18	5,38 ± 0,14*	3,72 ± 0,21**
СГХК Mean histochemical coefficient	1,80 ± 0,21	1,79 ± 0,05	1,91 ± 0,10
Коэффициент дегрануляции, % Degranulation coefficient, %	1,14 ± 0,13	4,65 ± 0,12*	1,61 ± 0,86**

Примечание: * различие с группой интактных крыс достоверно (p < 0,05), ** различие с группой крыс, подвергавшихся физической нагрузке, достоверно (p < 0,05).

Note: * differences are significant in relation to intact rats (p < 0.05), **differences are significant in relation to trained rats (p < 0.05).

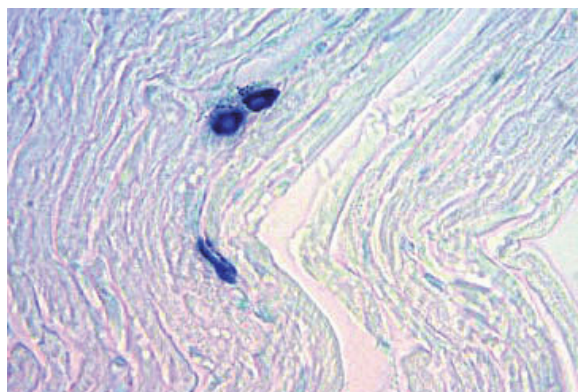


Рис. 2. Тучные клетки сердца крыс, окраска толуидиновый синий, увеличение ×400
Fig. 2. Mast cells of the rat heart, toluidine blue staining, ×400

активируют локальную перфузию и защищают клетки от токсического влияния окислительного стресса.

У экспериментальных животных, подвергавшихся систематической физической нагрузке, наблюдаются как количественные, так и качественные изменения состава тучных клеток в сердце. Общее количество мастоцитов достоверно увеличивается, происходит это за счет возрастания разных типов клеток, как активно синтезирующих, накапливающих гранулы внутри цитоплазмы, так и дегранулирующих (см. табл. 2). Эти изменения популяции тучных клеток коррелируют с процессами активации со стороны микроциркуляторного русла в миокарде. Тучные клетки отвечают на стресс увеличением функциональной активности, активируя ангиогенез и усиливая проницаемость сосудов. Секретирующие тучные клетки способны индуцировать и усиливать ангиогенез путем целого комплекса взаимосвязанных механизмов. К ним относятся: активные проангиогенные вещества, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF β), трансформирующий ростовой фактор бета (TGF β), фактор некроза опухоли (TNF α) и IL-8; протеиназы и гепарин, гистамин, и другие [5, 7]. Все это свидетельствует о реализации компенсаторно-приспособительной реакции компонентов миокарда в виде функциональной гипертрофии кардиомиоцитов и в адаптивном усилении микроциркуляции за счет появления новых сосудов в ответ на повышенную нагрузку, связанных с регуляторным влиянием активированных тучных клеток.

В группе крыс, подвергавшихся плаванию и получавших мельдоний, большинство гистологических показателей не отличается от показателей крыс интактной группы, кроме небольшой гипертрофии кардиомиоцитов (табл. 1).

На фоне приема мельдония количественные и качественные изменения со стороны популяции тучных клеток выражены слабее и все показатели схожи с показателями интактных животных (см. табл. 2).

На нашей экспериментальной модели с длительной периодической физической нагрузкой было продемонстрировано, что прием мельдония – вещества, которое кардинально изменяет метаболизм кардиомиоцитов – ослабляет развитие гипертрофии последних, а также рост и развитие сосудистой сети в сердце по сравнению с контрольными живот-

ными. Тучные клетки объективно реагируют на состояние кардиомиоцитов в этих условиях и не активируются в ответ на достаточно сильный стресс, вызванный повышенной физической нагрузкой, соответственно, не оказывают заметного влияния на изменение структуры сердца. Это может быть расценено неоднозначно с точки зрения адаптации сердца к повышенной нагрузке. С одной стороны, мельдоний в условиях недостатка кислорода (при высоких нагрузках у ранее нетренированного животного) помогает более рационально использовать ресурсы клеток сердца, не дает им «перегреться» и пострадать от стресса, переключая метаболические окислительные пути с митохондрий на пероксисомы. С другой стороны, при данном типе метаболизма в кардиомиоцитах, в сердце в целом не происходит структурной адаптации к стрессу, в том числе нет адекватного на нагрузку ответа со стороны популяции тучных клеток, и перехода всей системы на новый уровень функционирования.

Заключение. Развитие физиологической гипертрофии миокарда при периодической физической нагрузке зависит от состояния метаболизма в кардиомиоцитах и функциональной активности тучных клеток. Под влиянием вещества мельдоний, смещающего энергетический обмен кардиомиоцитов в сторону окисления глюкозы, отмечается ослабление гипертрофии последних и отсутствие активации тучных клеток сердца. Это указывает на возможную связь физиологической гипертрофии миокарда с состоянием иммунной системы и зависимость чувствительности кардиомиоцитов к медиаторам тучных клеток от метаболических процессов в них.

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (тема № ААА-А18-118020590108-7). Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ИИФ УрО РАН.

Литература

1. Горбунов, А.А. Соединительнотканый компонент миокарда: новый этап изучения давней проблемы / А.А. Горбунов // *Морфология*. – 2007. – Т. I, № 4. – С. 6–12.
2. Горбунова, А.А. Мельдоний: связь строения, структуры и свойств / А.А. Горбунова, С.Ю. Киреев, И.В. Рашевская // *Вестник Пензен. гос. ун-та. Актуальные вопросы естествознания*. – 2017. – № 2. – С. 92–99.
3. *Государственная фармакопея Российской Федерации*.

ской Федерации. – М.: Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2008. – 704 с.

4. *Mast cells regulate myofilament calcium sensitization and heart function after myocardial infarction* // A. Ngkelo, A. Richart, J.A. Kirk et al. // *J Exp Med.* – 2016. – Vol. 213, No. 7. – P. 1353–1374.

5. *Norrby, K. Mast cells and angiogenesis* / K. Norrby // *APMIS.* – 2002. Vol. 110, No. 5. – P. 355–371.

6. *Physiological Roles of Mast Cells: Collegium Internationale Allergologicum Update 2019* / G. Varricchi, F.W. Rossi, M.R. Galdiero et al. // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 179. – P. 247–261.

7. *Vascular endothelial growth factors synthesized by human lung mast cells exert angiogenic effects* / A. Detoraki, R.I. Staiano, F. Granata et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – Vol. 123. – Issue 5. – P.1142–1149.

Арташян Ольга Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория иммунофизиологии и иммунофармакологии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН.; доцент департамента биологии и фундаментальной медицины, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. 620002, Екатеринбург, ул. Мира, д. 19. E-mail: artashyan@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-0558-9470.

Храмцова Юлия Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория иммунофизиологии и иммунофармакологии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН. 620049, г. Екатеринбург ул. Первомайская, д. 106, оф. 138; доцент департамента биологии и фундаментальной медицины, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. 620002, Екатеринбург, ул. Мира, д. 19. E-mail: hramtsova15@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7781-772X.

Тюменцева Наталья Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория иммунофизиологии и иммунофармакологии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия. 620049, г. Екатеринбург ул. Первомайская, д. 106, оф. 138. E-mail: tumen80@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2949-6607.

Юшков Борис Германович, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН. 620049, г. Екатеринбург ул. Первомайская, д. 106, оф. 138; профессор департамента биологии и фундаментальной медицины, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. 620002, Екатеринбург, ул. Мира, д. 19. E-mail: b.yushkov@iip.uran.ru, ORCID: 0000-0001-8780-9889.

Черешнев Валерий Александрович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель Института иммунологии и физиологии УРО РАН, г. Екатеринбург. 620049, г. Екатеринбург ул. Первомайская, д. 106, оф. 138. Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. 620002, Екатеринбург, ул. Мира, д. 19. E-mail: mchereshneva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4329-147X.

Поступила в редакцию 21 марта 2021 г.

CARDIAC MAST CELLS AND ADAPTATION OF THE HEART TO PHYSICAL ACTIVITY

O.S. Artashyan^{1,2}, artashyan@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-0558-9470,
 Yu.S. Khramtsova^{1,2}, khramtsova15@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7781-772X,
 N.V. Tyumentseva¹, tumen80@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2949-6607,
 B.G. Yushkov^{1,2}, b.yushkov@iip.uran.ru, ORCID: 0000-0001-8780-9889,
 V.A. Chereshnev^{1,2}, mchereshneva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4329-147X

¹Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation,

²Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russian Federation

Aim: The paper aims to study the morphometric indicators of cardiomyocytes, microvasculature and cardiac mast cells in the rat heart under exercise with normal and altered cardiomyocyte metabolism. **Materials and methods.** Rats were subjected to physical activity, which consisted of daily swimming sessions with a load of 20% of body weight (5 cycles, 1-minute swimming session/rest, 4 weeks). Meldonium was used to alter cardiomyocyte metabolism. Histological preparations of the heart were evaluated by the following indicators: the number of cardiomyocytes per mm², the diameter of cardiomyocytes, the number of nuclei in cardiomyocytes, the number of blood vessels per mm², the area of blood vessels per mm²; the number of mast cells per mm². The synthetic and degranulation activity of mast cells was also evaluated. **Results.** As a result of daily swimming, hypertrophy of cardiomyocytes and an increase in the number of blood vessels develop simultaneously with an increase in the number of mast cells and their functional activity. Suppression of cardiomyocyte hypertrophy and mast cell response under the effect of meldonium, which induces a shift towards glucose oxidation, was recorded. **Conclusion.** The results obtained indicate a possible relationship between physiological myocardial hypertrophy and the immune system. Moreover, there is a dependence between the sensitivity of cardiomyocytes to mast cell mediators and metabolic processes.

Keywords: mast cells, myocardium, cardiomyocytes, hypertrophy, stress, physical activity, meldonium.

References

1. Gorbunov A.A. [The Connective Tissue Component of the Myocardium. A New Stage in the Study of an Old Problem]. *Morfologiya* [Morphology], 2007, vol. 1, no. 4, pp. 6–12. (in Russ.)
2. Gorbunova A.A., Kireev S.Yu., Rashevskaya I.V. [Meldonium. Connection of Structure, Structure and Properties]. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta. Aktual'nye voprosy estestvoznaniya* [Bulletin of Penza State University. Actual Issues of Natural Science], 2017, no. 2, pp. 92–99. (in Russ.)
3. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. Moscow, Scientific Center for the Examination of Medical Devices Publ., 2008. 704 p.
4. 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 (7), pp. 1353–1374. DOI: 10.1084/jem.20160081
5. Norrby K. Mast Cells and Angiogenesis. *APMIS.*, 2002, vol. 110, no. 5, pp. 355–371. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2002.100501.x
6. 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, pp. 247–261. DOI: 10.1159/000500088

7. Detoraki A., Staiano R.I., Granata F. et al. Vascular Endothelial Growth Factors Synthesized by Human Lung Mast Cells Exert Angiogenic Effects. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, vol. 123, no. 5, pp. 1142–1149. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.01.044

Received 21 March 2021

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Тучные клетки миокарда и адаптация сердца к физической нагрузке / О.С. Арташян, Ю.С. Храмова, Н.В. Тюменцева и др. // Человек. Спорт. Медицина. – 2021. – Т. 21, № 2. – С. 34–41. DOI: 10.14529/hsm210204

FOR CITATION

Artashyan O.S., Khramtsova Yu.S., Tyumentseva N.V., Yushkov B.G., Chereshnev V.A. Cardiac Mast Cells and Adaptation of the Heart to Physical Activity. *Human. Sport. Medicine*, 2021, vol. 21, no. 2, pp. 34–41. (in Russ.) DOI: 10.14529/hsm210204
