Дата публикации: 01.09.2023
DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_03_5
УДК 612.1/.8; 612.8.04

Publication date: 01.09.2023
DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_03_5
UDC 612.1/.8; 612.8.04

# ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ И СИСТЕМНОМ ВОСПАЛЕНИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**С.В. Зиновьев, Н.Г. Плехова, В.Б. Шуматов**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия

**Аннотация.** При черепно-мозговой травме (ЧМТ) взаимодействие головного мозга с легкими оказывает влияние на риск развития неблагоприятного течения заболевания у пациентов. Цель настоящего исследования: провести анализ состояния тучных клеток (Тк) в различных органах животных при моделировании коморбидности ЧМТ и системного воспаления. Полученные данные показывают, что на фоне существенного повышения количества Тк в тканях периферического отдела легких наличествует высокий уровень их дегрануляции. В препаратах переднего гипоталамуса, в стенке кровеносных сосудов нами был обнаружен структурированный метахроматический материал базофильных лейкоцитов, который был представлен округлыми образованиями красного цвета диаметром 2-4 мкм.

**Ключевые слова:** тучные клетки, черепно-мозговая травма, системное воспаление, органы дыхания.

# MAST CELLS IN COMBINED TRAUMATIC BRAIN INJURY AND SYSTEMIC INFLAMMATION: EXPERIMENTAL STUDY

**S.V. Zinov'ev, N.G. Plekhova, V.B. Shumatov**
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**Annotation.** In case of traumatic brain injury (TBI), the interaction of the brain with the lungs affects the risk of developing an unfavorable course of the disease in patients. The purpose of this study: to analyze the state of mast cells (Mc) in various animal organs while modeling the TBI comorbidity and systemic inflammation. The data obtained demonstrate that against the background of a significant increase in the amount of Mc in the tissues of the peripheral part of the lungs, a high level of Mc degranulation was registered. In the anterior hypothalamus preparations and in the blood vessel walls, we have found a structured metachromatic material of basophilic leukocytes, which was represented by rounded red formations 2-4 μm in diameter.

**Keywords:** mast cells, traumatic brain injury, systemic inflammation, respiratory organs.

**Введение.** При черепно-мозговой травме (ЧМТ) взаимодействие головного мозга с легкими оказывает влияние на риск развития неблагоприятного течения заболевания у пациентов. Существует гипотеза такого взаимодействия, которая носит название «взрывная травма» или «модель двойного удара» [1]. Эта гипотеза характеризует поражение легких после ЧМТ, к которым относится нейрогенный отек, острый респираторный дистресс-синдром (РДС) [2]. Тучные клетки (Тк) являются эффекторами патологических и адаптивных процессов [3-6]. Тк ацинусов легких относятся к лаброцитам слизистых оболочек, а Тк легочных артерий – к соединительной ткани [5]. В слизистой оболочке легочных бронхов Тк не были обнаружены [5]. Лаброциты при воспалении реагируют дегрануляцией [6-7]. Повышение количества дегранулированных Тк маркирует воспаление в легочных тканях [3-4]. Доказано участие Тк в развитии нейрогенного или системного воспаления (СВ) [5-6]. Оценка состояния Тк позволяет использовать этот показатель в качестве

предиктора коморбидности заболеваний, в частности – при нейрозависимых патологических процессах в органах дыхания и СВ [7-9].

Цель настоящего исследования: провести анализ состояния тучных клеток в различных органах животных при моделировании коморбидности ЧМТ и системного воспаления.

**Методы и организация исследования.** Эксперимент проводили на половозрелых крысах-самцах Wistar (200-250 г) в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и рекомендациями Директивы Европейского сообщества (86/609 Г.С), дизайн исследования одобрен междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (№ 9 от 16.05.2022 г.). Потенциально болезненные вмешательства и эвтаназия животных осуществлялись при использовании комбинированного инъекционного наркоза: золетил 0,003 мг/г (Virbac, Франция), ксиланит 0,008 мг/гр (ЗАО «НИТА-ФАРМ», Россия, г. Саратов), раствор атропина сульфат 0,1% – 0,01 мл на 100 г массы тела. Для воспроизведения ЧМТ легкой степени тяжести согласно модифицированной модели применяли установку с падением груза массой 200 г с высоты 1 м на теменную область головы животного [10]. Для инициации СВ животным внутримышечно вводили раствор ампулированного препарата пирогенала в дозе 33,3 мг/кг (филиал «МЕДГАМАЛ» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). Исследование включало следующие группы: 1 – интактные крысы (n=12); 2 – животные после трехкратного введения (1, 3, 4 сут) пирогенала за 1 сут до нанесения ЧМТ (n=12); 3 – животные после нанесения ЧМТ (n=12); 4 – при троекратном введении (1, 3, 4 сут) пирогенала без ЧМТ (n=16); 5 – троекратное введение пирогенала (1, 3, 4 сут) через 1 сут после нанесения ЧМТ (n=12). На 6 день от начала эксперимента при общей анестезии у животных извлекали головной мозг, надпочечники и легкие с фиксацией в этаноле 96° в течение 24 ч, обезвоживали, промывали в хлороформе и заливали в парафин. Изготавливали срезы толщиной 5 мкм, окрашивали раствором толуидинового синего, по Нисслю и для тучных клеток (Биовитрум-ООО). Полученные изображения при увеличении микроскопа 100 раз в 20 полях зрения с пересчетом на 0,01 мм$^2$ использовали для морфометрического анализа клеток и бинаризации с привлечением программ CellSens и NIS-Elements (Olympus, Nikon, Япония). Тучные клетки в гистологических препаратах выявляются при условии фиксации в этаноле 96° согласно рекомендациям фирмы производителя (Биовитрум-ООО). По степени дегрануляции Тк могут быть типированы путем распределения на неактивные клетки (А), слабо дегранулирующие (Б), с умеренной (В) и высокой дегрануляцией (Г), после чего вычисляется индекс дегрануляции Тк (ИДТк), который подсчитывается по формуле: ИДТк=А*0+Б*1+В*2+Г*3/n, где n – общее число клеток на 400 мкм$^2$ [11]. Для статистического анализа использовали программное обеспечение Statistica 12 (Stat Soft, Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft Office 2016). Нормальность распределения полученных результатов проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены как значение среднего и его стандартного отклонения (m±s). Для оценки достоверности различий при сравнении двух групп переменных использовали t-критерий Стьюдента. Показатели считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Капсула надпочечников крыс состоит из волокнистой соединительной ткани, снаружи окружена подвижной жировой клетчаткой структурно с верхним полюсом почки. Установлено изменение соединительно-тканной части капсулы надпочечников в зависимости от условий экспериментального воздействия на животных. При толщине капсулы у здоровых крыс 34,375±1,75 мкм этот показатель на 6-й день после инициации СВ и его сочетания с ЧМТ значимо уменьшался до 14,74±1,26 мкм ($p<0,001$) в сравнении с контролем, а при СВ

– до 18,55±1,225 мкм ($p<0,001$) в сравнении с контролем, тогда как после ЧМТ он был равен 31,25±2,08 мкм ($p>0,05$) (табл. 1). У крыс отдельно лежащие Тк преимущественно располагаются в местах перехода соединительно-тканных волокон и жировой клетчатки в ткань капсулы (рис. 1а-г). После ЧМТ и СВ отмечалось повышение количества лаброцитов капсулы до 12±0,25, что достоверно больше контроля – 10±0,21 ($p<0,01$), Тк обнаруживались в небольших скоплениях по 2-3 клетки (табл. 1, рис. 1г).

Таблица 1

Параметры тучных клеток в легких и надпочечнике животных на 6 день эксперимента

| Показатели | Здоровые животные | После ЧМТ | После СВ | Сочетание ЧМТ и СВ |
|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Надпочечники | | | | |
| Количество клеток на 400 мкм$^2$ | 10±0,21 | 11±0,22 P(1-2)* | 10,5±0,205 | 12±0,25 P(1-4)** |
| макс. диаметр, мкм | 28,75±2,631 | 23,3±0,8 | 27,5±2,53 | 17,23±1,13 P(1-4)** |
| мин. диаметр, мкм | 17,90±1,6 | 12,5±1,025 P(1-2)* | 17,29±1,4 P (1-3) | 8,875±0,77 P(1-4)*** |
| Периваскулярное пространство бронхиальных артерий | | | | |
| Количество клеток на 400 мкм$^2$ | 0,2±0,03 | 0,39±0,04 P(1-2)* | 0,24±0,044 P (1-3) | 0,5±0,06 P(1-4)** |
| макс. диаметр, мкм | 16,169±1,1 | 16,36±0,92 | 16,06±1,201 P(1-3) | 16,23±0,94 P(1-4) |
| мин. диаметр, мкм | 8,34±0,33 | 8,76±0,37 P (1-2) | 8,56±0,34 P (1-3) | 9,38±0,383 P(1-2)* |
| Ацинус легких | | | | |
| количество Тк на 400 мкм$^2$ | 0,062±0,005 | 0,10±0,004 P (1-2)*** | 0,08±0,04 | 0,18±0,006 P (1-4)** |
| макс диаметр Тк | 13,74±0,14 | 12,2±0,34 P(1-2) | 13,24±1,2 P (1-3) | 11,66±0,35 P (1-4)** |
| мин диаметр Тк | 8,19±0,28 | 7,56±0,33 P(1-2) | 7,77±0,35 P (1-3) | 7,19±0,21 P(3-4)** |

Примечание: * – различие между показателями для здоровых и экспериментальных животных достоверно при $p<0,05$; ** – при $p<0,01$ и *** – при $p<0,001$; ЧМТ – черепно-мозговая травма, СВ – системное воспаление

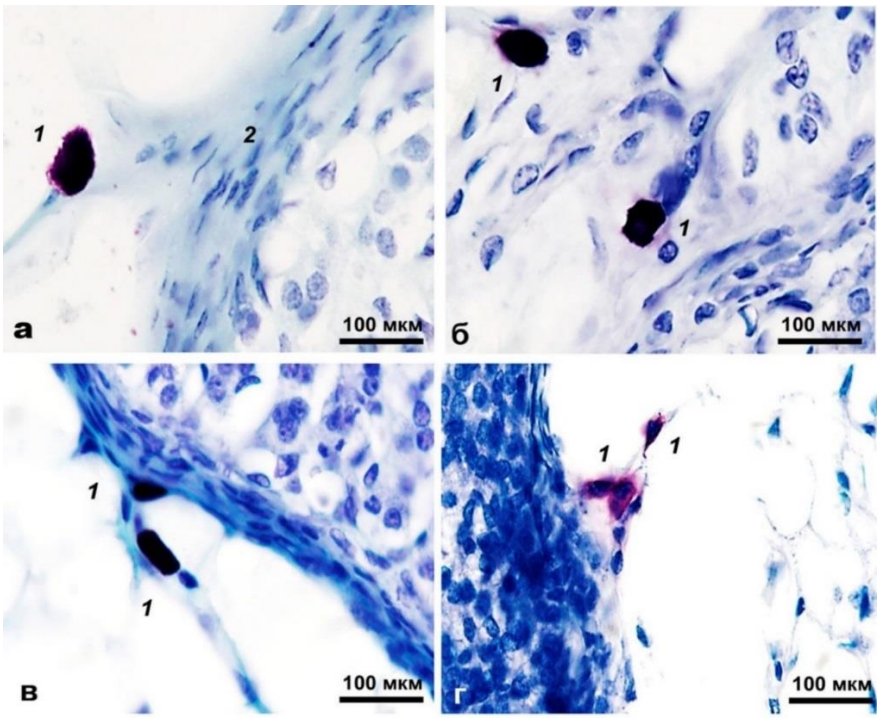



Рис. 1. Тучные клетки (1) в капсуле надпочечника здоровой крысы (а), после черепно-мозговой травмы (б), при системном воспалении (в), при сочетании после черепно-мозговой травмы и системного воспаления (г), 6 день
Примечание: окраска – толуидиновый синий; pH=0,3-4,0, ×1000

Отмечалось достоверное существенное уменьшение диаметра Тк с преобладанием дегранулированных форм, что указывало на их активацию (табл. 2). ИДТк у этих крыс достоверно превышал показатель контроля – 0,6±0,05 (мин. – 0,5 и макс.– 0,7) в четыре раза и составил 2,47±0,07 (мин. – 2,35 и макс. – 2,58) $p<0,001$ (табл. 2). У крыс большую часть легочных артериальных кровеносных сосудов сопровождают ветвления интрамуральных бронхов. Лаброциты преимущественно наблюдались в периваскулярлярном пространстве терминальных артериол (табл. 1). У животных с ЧМТ и СВ в периваскулярном пространстве достоверно увеличивалось среднее количество Тк, которые располагались в скоплениях (2-3 клетки) с характерными признаками неактивных и/или слабо дегранулирующих клеток (табл. 3). Так, у здоровых крыс ИДТк в периваскулярном пространстве бронхиол составил 1,4±0,06 (мин. – 1,3 и макс. – 1,5), а при ЧМТ и СВ достоверно уменьшался до 1,09±0,04 (мин. – 1,0 и макс. – 1,2) $p<0,001$ (табл. 3). В условиях нанесения только ЧМТ или отдельном формировании СВ отличия этих показателей от контроля были недостоверны: ИДТк – 1,43±0,07 (мин. – 0,36 и макс. – 0,56); ИДТк – 1,28±0,05 (мин. – 1,16 и макс. – 1,4) (табл. 3). Напротив, в межальвеолярных перегородках ацинуса респираторного отдела легких животных с сочетанием ЧМТ и СВ преобладали умеренно-дегранулирующие Тк (табл. 4). Полученные данные показывают, что на фоне существенного повышения количества Тк в тканях периферического отдела легких наличествует высокий уровень их дегрануляции. В контроле ИДТк в строме ацинуса легкого равен 0,4±0,03 (мин. – 0,3, макс. – 0,5), что достоверно отличается от значений показателей активности Тк при коморбидности ЧМТ и СВ ИДТк 2,47±0,07 (мин. – 2,37, макс. – 2,57), $p<0,001$ (табл. 4, рис. 2а, г). При условии нанесения только ЧМТ или отдельном формировании СВ отличия этих показателей от контроля были недостоверны (табл. 4, рис. 2б, в). Эти данные подтверждаются при морфометрическом исследовании изучаемых фенотипов

Тк во всех группах животных (табл. 1). При исследовании головного мозга крыс Тк в самой нервной ткани нам не удалось выявить. В ядре переднего отдела гипоталамуса животных в условиях сочетания ЧМТ и СВ отмечались существенные изменения нейронов, в 15±2% клеток отмечался выраженный хроматолиз тигроидного вещества (рис. 3а).

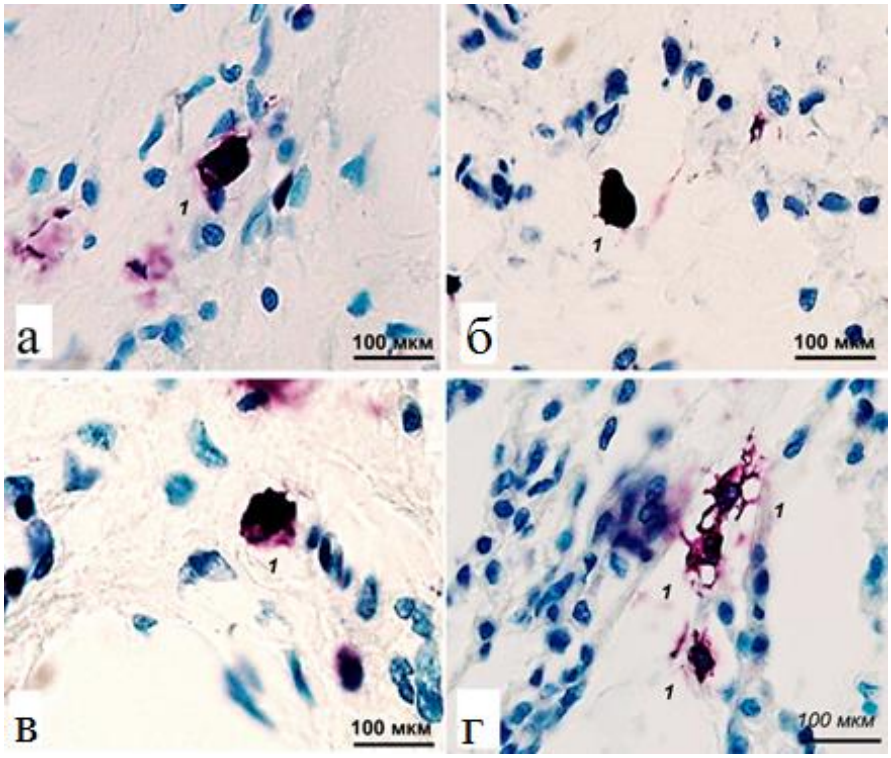



Рис. 2. Тучные клетки (1) в ацинусе легкого здоровой крысы (а), после черепно-мозговой травмы (б), при системном воспалении (в), при сочетании черепно-мозговой травмы и системного воспаления (г), 6 день

Примечание: окраска – толуидиновый синий; pH=0,3-4,0, ×1000

Таблица 2

Количество тучных клеток в зависимости от степени дегрануляции в надпочечнике животных на 6 день эксперимента

| Показатель | Здоровые животные | После ЧМТ | После СВ | Сочетание ЧМТ и СВ |
|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Надпочечник | | | | |
| неактивные клетки, % | 65,6±13,3 | 64,3±13,3 P(2-4)*** | 23,8±3,6 P(1-2)** | 7,5±3,8 P(1-4)*** |
| слабо дегранулирующие, % | 15,625±6,576 | 15,7±5,87 | 14,4±3,88 | 15,0±4,082 |
| умеренная дегрануляция, % | 9,375±4,58 | 10,73±4,45 | 38,133±9,3 P(1-3)** | 49,6±10,1 P(1-4)** |
| высокая дегрануляция, % | 9,37±4,58 | 9,27±4,65 | 23,67±4,33 | 27,91±5,46 |
| ИДТк, усл.ед. | 0,6±0,05 | 0,65±0,5 P(2-4)*** | 1,6±0,07 P(1-3)** | 2,47±0,07 P(1-4)*** |

Примечание: * – различие между показателями для здоровых и экспериментальных животных достоверно при p<0,05; ** – при p<0,01 и *** – при p<0,001; ЧМТ – черепно-мозговая травма, СВ – системное воспаление, ИДТк – индекс дегрануляции тучных клеток

Таблица 3

Количество тучных клеток в зависимости от степени дегрануляции в бронхиальных артериях животных на 6 день эксперимента

| Показатель | Здоровые животные | После ЧМТ | После СВ | Сочетание ЧМТ и СВ |
|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Периваскулярное пространство бронхиальных артерий | | | | |
| неактивные клетки, % | 19,1±2,65 | 30,4±4,1 P(1-2)** | 20,7±2,5 | 41,5±5,3 P(1-4)** |
| слабо дегранулирующие, % | 32,9±3,5 | 25,19±2,3 | 31,9±3,2 P(1-3)** | 19,19±2,13 P(1-4)** |
| умеренная дегрануляция, % | 32,94±3,5 | 29,42±1,4 | 30,97±4,43 | 27,9±1,7 |
| высокая дегрануляция, % | 14,9±5,05 | 14,95±2,13 | 16,44±6,11 | 11,39±2,2 |
| ИДТк, усл.ед. | 1,4±0,06 | 1,28±0,05 P(2-4)** | 1,43±0,07 P(3-4) ** | 1,09±0,04 P(1-4)*** |

Примечание: * – различие между показателями для здоровых и экспериментальных животных достоверно при p<0,05; ** – при p<0,01 и *** – при p<0,001; ЧМТ – черепно-мозговая травма, СВ – системное воспаление, ИДТк – индекс дегрануляции тучных клеток

Таблица 4

Количество тучных клеток в зависимости от степени дегрануляции в ацинусе легких животных на 6 день эксперимента

| Показатель | Здоровые животные | После ЧМТ | После СВ | Сочетание ЧМТ и СВ |
|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Ацинус легких | | | | |
| неактивные клетки, % | 68,2± 10,19 | 68,5±10,2 | 31,88±5,1 P(1-2)** | 20,19±5,0 P(1-4)** |
| слабо дегранулирующие, % | 24,1±7,91 | 24,07±7,9 | 32,92±4,92 | 32,59±4,79 |
| умеренная дегрануляция, % | 7,4±4,895 | 7,22±4,74 | 34,98±6,2 P(1-3)** | 46,98±6,6 P(1-4)** |
| высокая дегрануляция, % | 0,2±0,18 | 0,21±0,175 | 0,22±0,167 | 0,24±0,19 |
| ИДТк, усл.ед. | 0,4±0,03 | 0,46±0,04 | 1,0±0,04 P(1-3) ** | 1,27±0,05 P(1-4)*** |

Примечание: * – различие между показателями для здоровых и экспериментальных животных достоверно при p<0,05; ** – при p<0,01 и *** – при p<0,001; ЧМТ – черепно-мозговая травма, СВ – системное воспаление, ИДТк – индекс дегрануляции тучных клеток

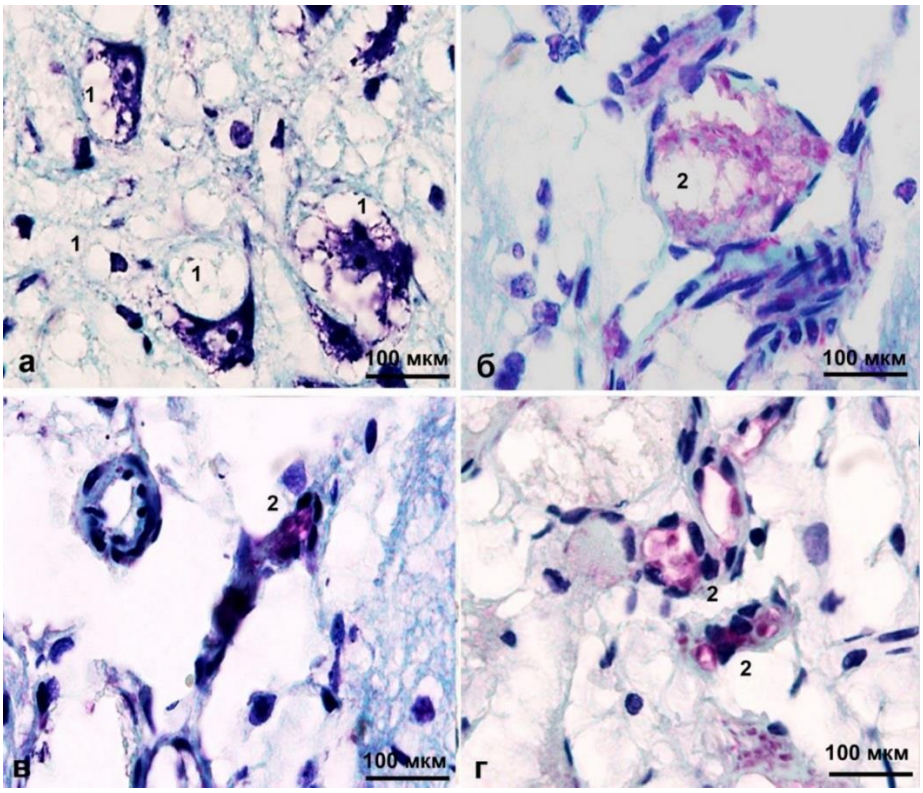



Рис. 3. Передний гипоталамус крыс при сочетании черепно-мозговой травмы и системного воспаления, хроматолиз и периваскулярный отек нейронов (а, 1), скопление дегранулированных базофилов в кровеносных сосудах (б, 2) в их периваскулярной области (в, 2), прекапиллярах (г, 2)

Примечание: окраска по Нисслю, ×1000

В контроле хроматолиз отсутствовал. В цитоплазме нейронов наблюдались крупные вакуоли, характерные для выраженного перицеллюлярного отека, причем ядро и ядрышки сохраняли строение. В препаратах переднего гипоталамуса, окрашенных толуидиновым синим, у этих крыс в стенке кровеносных сосудов нами был обнаружен структурированный метахроматический материал базофильных лейкоцитов, который был представлен округлыми образованиями красного цвета в диаметром 2-4 мкм (рис. 3б-г). В головном мозге остальных экспериментальных групп животных такие патологические изменения строения нейронов, включая ядра гипоталамуса и другие отделы головного мозга, не обнаружены.

Тк играют решающую роль в местном и периферическом воспалении и оказывают значимое влияние на механизмы развития взаимодействия головного мозга с легкими в процессе постравматической реакции. Ключевой процесс, способствующий активации менингеальных ноцицепторов и последующей головной боли после ЧМТ, вызван активацией и дегрануляцией Тк твердой мозговой оболочки [7-8]. Стрессовые условия активируют лаброциты гипоталамуса, высвобождая синтезированные медиаторы воспаления [8]. На 6 день после ЧМТ при дополнительной инициации СВ на фоне существенных изменений нейронов ядра переднего отдела гипоталамуса в стенке кровеносных сосудов был обнаружен метахроматический материал, который указывал на присутствие дегранулированных лаброцитов. По нашему мнению, наличие повреждения тканей центральной нервной системы инициировало повышенную реактивность Тк. Исследование структуры тканей при коморбидности ЧМТ и СВ показало активную

реакцию дегрануляции соединительно-тканных популяций Тк капсулы надпочечников крыс на посттравматические изменения. Дегрануляция приводила к утрате в Тк части цитоплазматической мембраны и уменьшению их морфометрических параметров. Участие надпочечников в регулировании механизмов развития посттравматических изменений в совокупности с СВ связано с деятельностью гипоталамуса. Обнаруженные нами парабиотические изменения нейронов ядра переднего гипоталамуса отражают нейроэндокринный механизм регуляции Тк при коморбидности ЧМТ и СВ. Наличие автономной паракринной регуляции функции надпочечников, представленной лаброцитами, выполняет функции генетически детерминированной компенсаторной реакции организма [8]. Посттравматическое состояние в сочетании с инициированным СВ оказывало модулирующий эффект на функциональную активность Тк ацинуса легкого. Результаты оценки активности этих клеток указывают на жесткую детерминированность их местной функциональной активности, которая была связана с артериально-легочным кровообращением с участием тучных клеток кровеносных сосудов бронхов и респираторного отдела легких.

**Заключение**. Ключевые факторы посттравматических изменений при ЧМТ и развитии СВ требуют исключительного индивидуального мониторинга состояния пациентов во избежание неврологических или легочных осложнений, а также привлечения различных терапевтических подходов. Возможность ингибирования активации Тк и воспаления, связанного с этими клетками, в дальнейшем можно исследовать в качестве новой терапевтической цели.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования – С.В. Зиновьев, Н.Г. Плехова, В.Б. Шуматов; сбор и обработка материалов – С.В. Зиновьев, Н.Г. Плехова; написание текста – С.В. Зиновьев, Н.Г. Плехова; редактирование – С.В. Зиновьев, Н.Г. Плехова, В.Б. Шуматов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Authors' contribution:** study design and concept – S.V. Zinov'ev, N.G. Plekhova, V.B. Shumatov; data accumulation and processing – S.V. Zinov'ev, N.G. Plekhova; writing – S.V. Zinov'ev, N.G. Plekhova; editing – S.V. Zinov'ev, N.G. Plekhova, V.B. Shumatov.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Prevalence and outcome of acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis / Della Fan D., Huang T. H., Gedansky M. [et al] // Lung. – 2021. – Vol. 199(6). – pp. 603-610.

2. Brain-lung interaction: A vicious cycle in traumatic brain injury / Chacon-Aponte A. A., Duran-Vargas E. A., Arevalo-Carrillo J. A. [et al]// Acute Crit Care. – 2022. – Vol. 37(1). – pp. 35-44.

3. Mast cells drive systemic inflammation and compromised bone repair after trauma / Ragipoglu D., Bülow J., Hauff K. [et al] // Front Immunol. C. B. – 2022. – Vol. 261(3). – P. 883707.

4. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors / K. Mukai, M. Tsai, H. Saito, S. Galli // Immunological reviews. – 2018. – Vol. 282(1). – pp. 121-150.

5. Novel site-specific mast cell subpopulations in the human lung / Andersson C. K., Mori M., Bjermer L. [et al] // Thorax. – 2009. – Vol. 64(4). – pp. 297-305.

6. Роль дендритных и тучных клеток кожи в развитии иммунных реакций / Н. В. Яглова, С. С. Обернихин, В. В. Яглов, С. В. Назимова // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2021. – № 10(1). – С. 5-10.

7. Responses of dural mast cells in concussive and blast models of mild traumatic brain injury in mice: Potential implications for post-traumatic headache. Dwyer D. F., Ordovas-Montanes J., Allon S. J. [et al] // Cephalalgia. – 2016. – Vol. 36(10). – pp. 915-923.

8. A mast-cell-specific receptor mediates neurogenic inflammation and pain / Green D. P.,

Limjunyawong N., Gour N. [et al] // Neuron. – 2019. – Vol. 101(3). – pp. 412-420.
9. Морфология печени и легких и фагоцитарная активность клеток периферической крови при системной воспалительной реакции у самцов крыс с разной устойчивостью к гипоксии / Джалилова Д. Ш., Косырева А. М., Диатроптов М. Е. [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – Т. 8(1). – С. 47-55.
10. Поведенческая реакция животных и морфологическая структура неокортекса при экспериментальной черепно-мозговой травме лёгкой степени / Плехова Н. Г., Радьков И. В., Зиновьев С. В. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – № 170(11). – С. 640-645.
11. Драндрова, Е. Г. Влияние иммунодефицитной беременности на противоопухолевый иммунитет потомства / Е. Г. Драндрова, Г. Ю. Стручко, М. Н. Михайлова // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 84-86.

**REFERENCES**

1. Della Fan D., Huang T.H., Gedansky M., Price A., Robba C., Hernandez C. Prevalence and outcome of acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Lung*, 2021, vol. 199, no. 6, pp. 603-610.
2. Chacon-Aponte A.A., Duran-Vargas E.A., Arevalo-Carrillo J.A., Lozada-Marinez I.D., Bolano-Romero M.P., Moscote-Salazar L. Brain-lung interaction: A vicious cycle in traumatic brain injury. *Acute Crit Care*, 2022, vol. 37, no. 1, pp. 35-44.
3. Ragipoglu D., Bülow J., Hauff K., Voss M., Haffner-Luntzer M., Dudeck A. et al. Mast cells drive systemic inflammation and compromised bone repair after trauma. *Front Immunol*, 2022, vol. 261, no. 3, pp. 883707.
4. Mukai K., Tsai M., Saito H., Galli S. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunological reviews*, 2018, vol. 282, no. 1, pp. 121-150.
5. Andersson C.K., Mori M., Bjermer L., Lofdahl C.G., Erjefalt J.S. Novel site-specific mast cell subpopulations in the human lung. *Thorax*, 2009, vol. 64, no. 4, pp. 297-305.
6. Yaglova N.V., Obernikhin S.S., Yaglov V.V., Nazimova S.V. Role of skin dendritic and mast cells communications in triggering immune reactions. *Clinical and Experimental Morphology*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 5-10. (in Russ.)
7. Dwyer D.F., Ordovas-Montanes J., Allon S.J., Buchheit K.M., Vukovic M., Levy D. Responses of dural mast cells in concussive and blast models of mild traumatic brain injury in mice: Potential implications for post-traumatic headache. *Cephalalgia*, 2016, vol. 36, no. 10, pp. 915-923.
8. Green D.P., Limjunyawong N., Gour N., Pundir P., Dong X. A mast-cell-specific receptor mediates neurogenic inflammation and pain. *Neuron*, 2019, vol. 101, no. 3, pp. 412-420.
9. Dzhalilova D.Sh., Kosyreva A.M., Diatroptov M.E., Makarova M.A., Makarova O.V. Liver and lung morphology and phagocytic activity of peripheral blood cells during systemic inflammatory response in male rats with different resistance to hypoxia. *Clinical and Experimental Morphology*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 47-55 (in Russ.)
10. Plekhova N.G., Radkov I.V., Zinoviev S.V., Shumatov V.B., Dyuizen I.V., Baryshev A.N. Behavioral reaction of animals and the morphological structure of the neocortex in mild experimental traumatic brain injury. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2021, vol. 170, no. 11, pp. 640-645 (in Russ.).
11. Drandrova E.G., Struchko G.Yu., Mikhailova M.N. Influence of immunodeficial pregnancy on an antineoplastic immunity of posterity. *Successes of modern natural science*, 2013, no 9, pp. 84-86 (in Russ.).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Сергей Викторович Зиновьев** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Тихоокеанского государственного медицинского университета, Владивосток, e-mail: Sinowev@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6022-6130.

**Наталья Геннадьевна Плехова** – доцент, доктор биологических наук, член РАЕ, заведующая Центральной научно-исследовательской лаборатории Тихоокеанского государственного медицинского университета, Владивосток, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8701-7213.

**Валентин Борисович Шуматов** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи Тихоокеанского государственного медицинского университета, Владивосток, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3836-390X.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**
**Sergej Viktorovich Zinov'ev** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Central Scientific Research Laboratory, Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: Sinowev@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6022-6130.
**Natalia Gennad'evna Plekhova** – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Central Scientific Research Laboratory, Pacific State Medical University, Vladivostok, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8701-7213.
**Valentin Borisovich Shumatov** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Intensive Care and Emergency Medicine, Pacific State Medical University, Vladivostok, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3836-390X.

**Для цитирования:** Зиновьев, С. В. Тучные клетки при сочетанной черепно-мозговой травме и системном воспалении: экспериментальное исследование / С. В. Зиновьев, Н. Г. Плехова, В. Б. Шуматов // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 7. – № 3. DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_03_5

**For citation**: Zinov'ev S.V., Plekhova N.G., Shumatov V.B. Mast cells in combined traumatic brain injury and systemic inflammation: an experimental study. *Modern Issues of Biomedicine*, 2023, vol. 7, no. 3. DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_03_5