

*Д.І. ЗАБОЛОТНИЙ¹, Т.А ШИДЛОВСЬКА¹, Ю.В. ДЄЄВА², Л.Г. ПЕТРУК³,
М.І. БЕЗЕГА⁴, С.В. ВЕРЬОВКА¹*

СИСТЕМНЕ ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЮ ТА ЙОГО ФУНКЦІОНАЛЬНІ НАСЛІДКИ ПРИ ДІЇ ТРАВМ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ АГЕНТІВ

¹*Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України»
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний);*

²*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
(ректор – чл.-кор. НАМН України, проф. Ю.Л. Кучин);*

³*Військово-медичний клінічний центр Південного регіону МО України
(нач. – полковник медичної служби Р.Д. Кальчук);*

⁴*Полтавський державний медичний університет МОЗ України
(ректор – проф. В.М. Ждан)*

Внутрішня поверхня кровоносних судин утворена ендотелієм – неперервним моношаром плоских клітин, що бере участь в регуляції різноманітних фізіологічних процесів, що далеко перевершують традиційні уявлення про ендотелій як вибірково проникний бар'єр між кровообігом та зовнішніми шарами судинної стінки. Ендотелій синтезує цілу низку біологічно активних сполук, що задіяні в контролі зсідання крові, регуляції артеріального тиску, фільтраційної функції судин, скорочувальної активності серця, метаболічного забезпечення мозку та багатьох інших. Тобто ендотелій є рознесеним по всьому організму паракринним органом. Ним опосередковано регуляцію бар'єрних функцій судин, вазоконстрикцію та вазодилатацію, рівні та активність складових компонентів систем зсідання крові та ангіогенезу. Ендотелій є чутливим до різноманітних ушкоджень, що можуть обумовлювати ендотеліальну дисфункцію, найбільш виражену при серцево-судинних, обмінних та імунних захворюваннях, вікових змінах, діабеті, гіпертензії, ожирінні та цілій низці інших коморбідних станів.

Дещо окремо, як за механізмами розвитку, так і за функціональними наслідка-

ми, знаходяться випадки ендотеліальної дисфункції, обумовлені системним пошкодженням ендотелію (СПЕ), тобто протяжним у часі чи миттєвим порушенням його структури в межах всього організму або окремого, найбільш вразливого до пошкоджуючого фактору, органу. Типовими представниками СПЕ є вірусне ушкодження ендотеліальних клітин та наслідки акустичної травми, обумовленої гідродинамічним ударом внаслідок вибуховою хвилею. Враховуючи актуальність та тяжкі функціональні наслідки цих видів ушкодження, видається доцільним систематизувати відомі дані щодо молекулярних та клітинних механізмів цього процесу та обговорити можливі методичні підходи до його нейтралізації.

Порушення системи гемостазу як передумова ускладнень системного пошкодження ендотелію

Підтримка рідкого стану крові та попередження крововиливу за ушкодження судин становить ключові функції системи гемостазу. Ушкодження судин ініціює активаційний каскад системи зсідання крові, значною мірою опосередкований клітинами ендотелію та експресованими ними речови-

нами. Натомість, після відновлення пошкодженої судини відпрацьований фібриновий згусток зазнає ферментативного розщеплення на розчинні фрагменти, що забезпечується активаційним каскадом фібринолітичної системи (рис. 1).

Варто підкреслити, що активація кожної з ланок зсідаючого та фібринолітичного каскадів опосередкована високо специфічними протеїназами трипсинового ряду. Як нестача, так і надлишок функціональної активності будь-якого з цих компонентів порушує гемостатичний баланс та призводить до тяжких ускладнень [2]. Надмірне згортання крові відіграє істотну роль в розвитку атеросклерозу та його ускладнень, інфаркті міокарду, порушенні мозкового кровообігу, цукровому діабеті, злоякісних новоутвореннях, ускладненнях вагітності, септицемії та септичному шоці, спадкових тромбофілічних порушеннях, післяопераційних ускладненнях та багатьох інших захворювань. Натомість, недостатнє зсідання крові чи надмірний фібриноліз обумовлюють різноманітні кровотечі, що становлять тяжке ускладнення при травмах та хірургічних втручаннях. Динамічна рівновага між зсідаючим та фібринолітичним каскадами гемостатичної системи забезпечується регулярністю та суворим обмеженням перебігу кожної з їх стадій. Утворення фібринового згустку є високо упорядкованим процесом, що включає ферментативне відщеплення тромбіном фібринопептидів А та В від молекули фібрину, латеральну асоціацію молекул фібрин-мономеру та ковалентну прошивку утвореного асоціату трансаміназою – фактором XIIIa (рис. 2).

Тобто, йдеться про регулярний та високоорганізований процес. Не менш суворими є вимоги до регулярності фібринолітичного процесу. Ефективність процесу фібринолізу обумовлена здатністю плазміногену сорбуватись на фібриновій сітці, активуватись до тканинним активатором до плазміну та розщеплювати фібриновий згусток на великі розчинні блоки. Не менш важливою обставиною є регулярність процесу утворення структури фібрину. Порушення цієї регулярності різко зменшує ефективність фібринолізу [3]. Обумовлено це специфічним характером взаємодії плазміну

з розщеплюваним фібрином. Сам по собі плазмін є досить слабкою трипсин-подібною протеїназою, що значно поступається трипсину по відношенню до неспецифічних субстратів. Стосовно ж розщеплення фібринового згустку плазмін значно перевершує трипсин [4]. Це обумовлено присутністю в структурі молекули плазміну специфічних ділянок міжмолекулярної взаємодії, що забезпечують здатність плазміну мігрувати по фібриновій сітці, наводячи гідролітичний центр на одні зв'язки та відвертаючи його від інших [5, 6]. За нормальної структури фібрину подібна направленість розщеплень забезпечує утворення великих розчинних блоків і, як наслідок, ефективність процесу фібринолізу. За порушення ж структури фібрину подібна блокова розбірка істотно ускладнюється, а опірність згустку фібринолізу зростає. [4,7]. Водночас плазмін в сорбованому стані захищений від дії свого природного інгібітора – α_2 -антиплазміну, однак зберігає протеолітичну та активаторну дію відносно розчинних білків [8]. За умов протяжного блокування об'єму судини це веде до утворення та накопичення нефункціонально проактивованих протеолітичних ферментів, їх частково деградованих похідних та різноманітних білків. Подібний набір структурно нестабілізованих білків схильний до агрегації з формуванням тромбно-фіброзних ускладнень [9, 10]. В першу чергу подібні процеси відбуваються в мікросудинах за їх системного пошкодження.

Механізми системного пошкодження ендотелію при COVID-19 та їх функціональні наслідки

Системне пошкодження як макро-, так і мікросудин є характерною рисою ускладнень, що обумовлюють перебіг COVID-19. На відміну від інших інфекційних васкулітів, ушкодження зазнають не лише венозні, але й артеріальні судини будь-яких розмірів [11]. Як в середніх судинах, так і в альвеолярних капілярах легень, уражених тромбозом, виявлено внутрішньоклітинний вірус SARS-CoV-2. Вірусне пошкодження клітин ендотелію призводить до прокоагуляційних змін в просвіті судин, розвитку імунотром-

бозу та зниження кровообігу у відповідному органі. Глікокалікс ендотелію є антитромботичною поверхнею, що завдяки зв'язуванню антитромбіну III та гепаринсу-

льфатній складовій ефективно блокує дію тромбіну [12]. Вірусне ушкодження глікокаліксу призводить до зсуву рівноваги між зсіданням фібрину та фібринолізом (рис. 3).

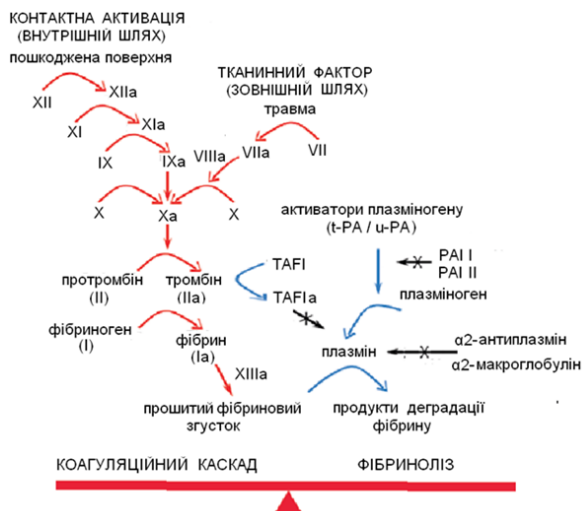


Рис. 1. Спрощена схема динамічної рівноваги між зсідуючим та фібринолітичним каскадами гемостатичної системи [1].

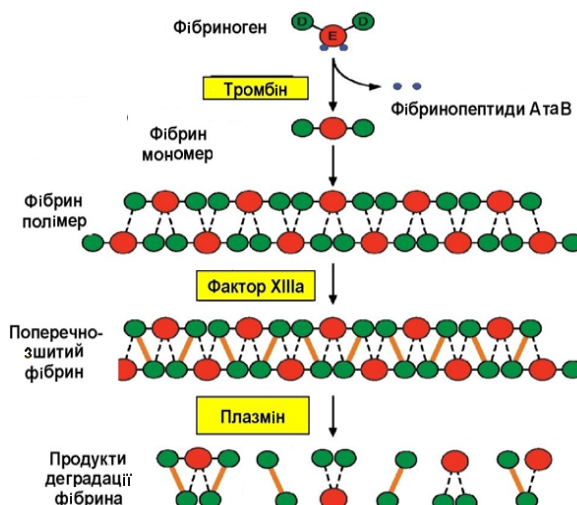


Рис. 2. Спрощена схема зсідання фібрину та фібринолізу.

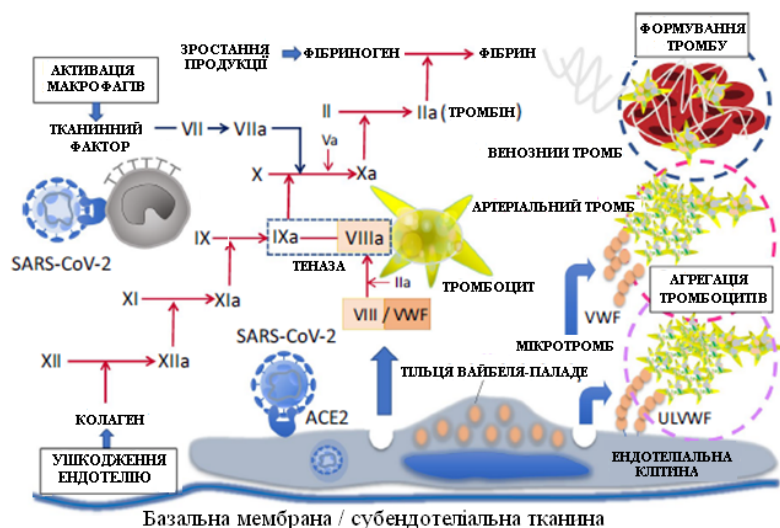


Рис. 3. Спрощена схема процесу тромбоутворення за вірусного пошкодження судинного ендотелію [11].

Пошкодження ендотелію призводить до вивільнення в кровообіг тілець Вайбеля-Паладе – специфічних везикул, що є своєрідним депо фактора фон Віллебранда, фактора VIII та Р-селектину [11, 12]. Перші два з них є важливими компонентами тромбоцитарної ланки системи зсідання крові, третій же належить до білків клітинної адгезії,

що обумовлює нефункціональне тромбоутворення [2]. При цьому вміст в кровообізі основного інгібітору тромбіну – антитромбіну III – не зазнає істотних змін [11].

Виражені тромботичні ускладнення COVID-19 свідчать про функціональну недостатність фібринолітичної системи для компенсації надмірного зсідання крові. Це

може бути наслідком як локальної нестачі тих чи інших компонентів фібринолітичної системи, так і порушенням регулярної структури фібрину, утвореного за локального надлишку факторів зсідання крові та ізоляції від кровообігу ушкоджених SARS-CoV-2 судин. На користь останньої думки свідчать як дані про індукцію утворення резистентних до фібринолізу форм фібрину пепломерами S1 вірусу SARS-CoV-2 [13], так і поява в циркуляції амілоїдоподібних фібринових мікрозгустків [14]. Подібна точка зору добре узгоджується з положенням про тромбоз як конформаційне захворювання [15]. Локальне накопичення структурно розбалансованих білків створює передумови для розвитку агрегаційних процесів, зокрема – утворення β -структурованих білкових агрегатів [16]. Останні відзначаються високою стабільністю, нерозчинністю, імуногенністю та здатністю до сорбції та перебудови за власним зразком розчинних білків – як компонентів імунної системи, так і все ті ж де-стабілізовані білки. Як впливає з останніх даних, утворення подібних структур не обмежується амілоїдозними ускладненнями, але й спостерігається за цілою низкою патологічних процесів, що пов'язані з порушенням обміну білка та накопиченням компонентів ендогенної інтоксикації [9,17]. Подібні депозити різко збільшують опірність білкових структур до протеолізу та можуть сприяти утворенню нерегулярного фібрину, що не піддається регулярному розщепленню фібринолітичною системою. За системного пошкодження ендотелію блокування судини на значному її протязі порушує обмін речовин у відповідних тканинах та сприяє розвитку в них фіброзних структур (рис. 4).

Згідно загальноприйнятого визначення, фіброз є наслідком утворення та накопичення компонентів сполучної тканини – колагену та фібронектину – в ушкодженій тканині та її оточенні. Це призводить до перманентного рубцювання та дисфункції відповідного органу з можливим летальним кінцем.

Фіброз відзначається поліетіологічністю. Порушення білкового обміну, зокрема внаслідок тривалого порушення коагуляційного каскаду, становить чільну передумову розвитку фіброзу. Донедавна лишались

відкритими питання про відміни фіброзної тканини від нормальної сполучної, поганої регенеративності та схильності до неконтрольованого розростання. Нещодавно показано, що відмінні за етіологією фіброзні тканини містять мікро- та нанорозмірні β -структуровані білкові депозити [9]. Це пригнічує, якщо не виключає, регенерацію здорової тканини. Тобто системне пошкодження ендотелію обумовлює цілий комплекс порушень молекулярного та клітинного рівня, що призводить до формування фіброзної тканини та в тій чи іншій мірі вираженої функціональної недостатності відповідного органу. На рис. 5 наведено типові МСК-томограми без контрастного підсилення органів грудної порожнини хворого, що переніс COVID-19 середнього ступеня тяжкості.

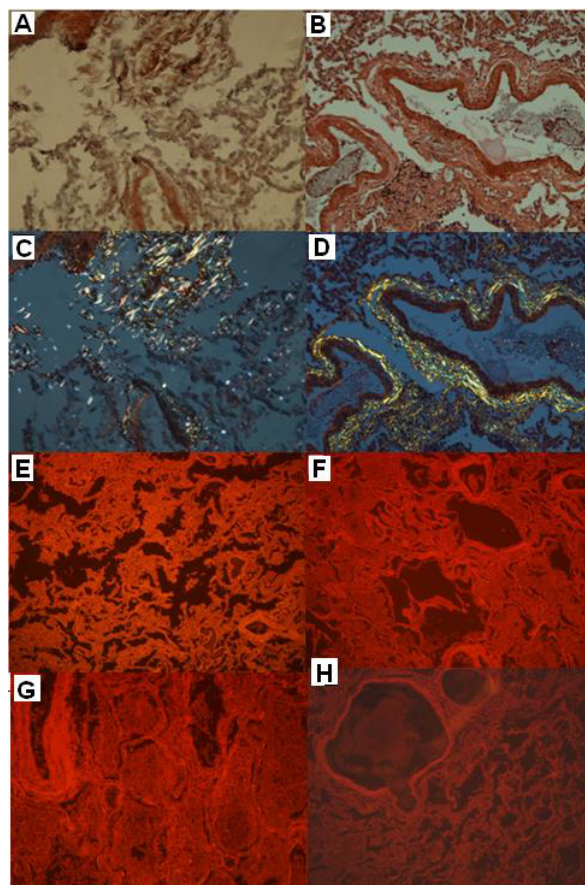


Рис. 4. Гістопрепарати легень осіб, що померли внаслідок обумовленого COVID-19 фіброзу: А, Б – світлова мікроскопія; В, Г – поляризаційна мікроскопія; Д, Е, Ж, З – люмінесцентна мікроскопія. Конго червоний, $\times 200$ [18].

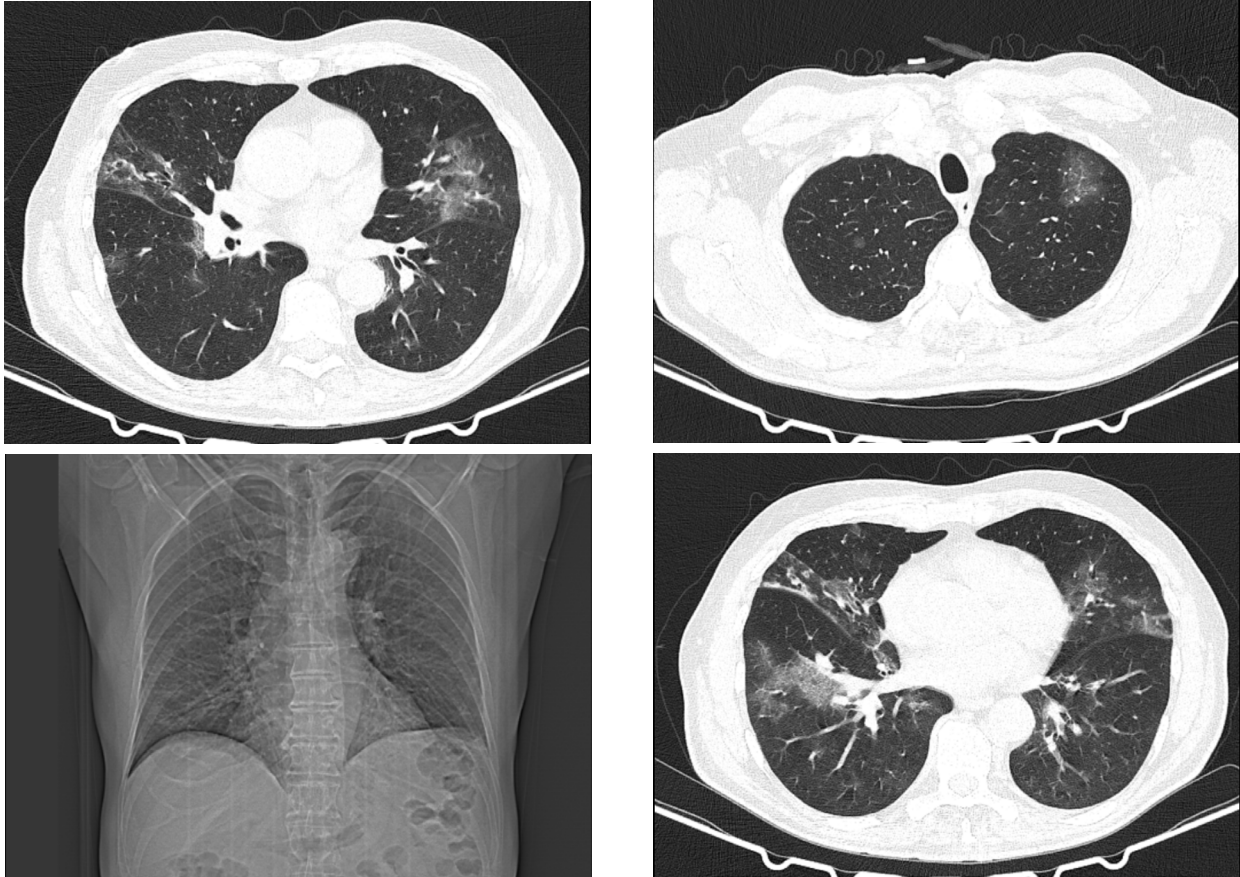


Рис. 5. КТ-грама легень хворого на початку, через один та через три місяці після початку COVID-пневмонії (зверху вниз).

Як випливає з наведених даних, білатерально (в S2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 праворуч та S1/2, 4, 6, 9, 10 ліворуч), субплеврально та перибронховаскулярно визначаються поліморфні ділянки інтерстиційних змін (потовщення міждолькового інтерстицію по типу «матового скла») без консолідації. В паренхімі обох легень субплеврально визначаються щільні фіброзні вузлики до 3,0 мм. В базальних відділах обох легень відмічаються ділянки змін інтерстиційного характеру за типом пневмофіброзу. В S5 правої легені визначаються тракційні бронхоектази. Додаткових утворень не виявлено. Корінь структурний, дольові і сегментарні бронхи вільно прохідні. Стояння куполів діафрагми звичайне. Органи середостіння не зміщені. Трахея і головні бронхи не зміщені, вільно прохідні. Стравохід не змінений. Додаткових утворень у всіх відділах середостіння не виявлено. Порожнини серця не збільшені. Аорта - не розширена. В інтимі аорти ви-

значаються атеросклеротичні бляшки. Лімфовузли середостіння не збільшені. Перикард не змінений. Пахові і надключичні лімфовузли не збільшені. Кістково-травматичних змін в кістках грудної клітки не виявлено. М'які тканини грудної клітки не змінені. Дегенеративно-дистрофічні зміни грудного відділу хребта у вигляді спондилозу з апофізарними розростаннями, склерозу замикальних пластинок хребців. Супутня знахідка: утворення правого наднирника діаметром до 22 мм, щільністю до 16HU. Втягнення паренхіми до 20%, аортоатеросклероз (CO-RADS-5). Все це дозволяє зробити висновок про двобічне ураження легеневої тканини інтерстиційного характеру, характерне для пневмоніта вірусного генезу.

Системне ушкодження ендотелію судин призводить до неконтрольованого зсідання крові, блокування кровообігу та розвиток тромбозно-фіброзної дисфункції най-

З аналізу результатів суб'єктивної аудіометрії 480 пацієнтів з перцептивними порушеннями слуху внаслідок бойової акутравми випливає, що результати обстежень утворюють декілька характерних типів [26]. Найбільш чисельну групу серед обстежених становлять пацієнти з низхідною формою аудіометричної кривої (76,0%) з переважним порушенням базальної та медіобазальної частини завитки. У переважній більшості обстежених осіб виявлено двобічні асиметричні сенсоневральні порушення. Найбільш виражене достовірне ($P < 0,01$) підвищення порогів слухової чутливості відносно норми у обстежених пацієнтів на тональній пороговій аудіометричній кривій визначено в області 4, 6 та 8 кГц частот конвенціонального діапазону, де формується характерна ознака акутравматичного ураження слухового аналізатора – «акутравматичний зубець». Приклад типової суб'єктивної аудіометрії при акубаротравмі наведено на рис. 7.

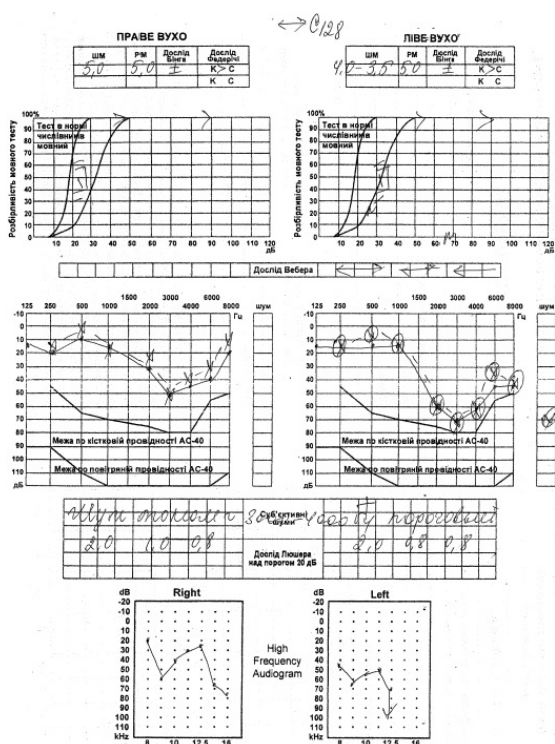


Рис. 7. Типова суб'єктивна аудіограма пацієнта з акубаротравмою, отриманою за бойових дій.

Типова форма аудіометричної тональної кривої з обривчастою формою в зоні

високих частот свідчить про ураження базальної частини завитки. Внаслідок анатомічних особливостей саме ця частина завитки є найбільш вразливою до судинних порушень.

З аналізу стану церебральної гемодинаміки за даними об'єктивних методів обстеження 208 хворих з СНП, що виникла внаслідок бойової акутравми, випливає, що у 64,73% обстеженої групи мало місце утруднення венозного відтоку в каротидній системі, а у 85,26 % – у вертебрально-базиллярній. Досить часто спостерігались зниження тону мозкових судин (6,25 %) та випадки атонічної кривої (18,75 %). Досить значною виявилась частка пацієнтів з нестійким судинним тонусом (58,92 %). Щодо ступеня пульсового кровонаповнення у 48,66% виявлено його зниження в каротидній системі, а у 74,10% – в вертебрально-базиллярному басейні. Тобто, майже у половини (48,66 %) обстежених осіб мало місце зниження пульсового кровонаповнення у обох системах мозкового кровообігу. Середньостатистичне значення P_i у каротидній системі було достовірно меншим за норму і становило $0,76 \pm 0,02$ ($t=12,75$, $P < 0,01$) при нормі $1,22 \pm 0,03$; а у вертебрально-базиллярній – $0,64 \pm 0,03$ ($t=12,72$, $P < 0,01$) при нормі $1,18 \pm 0,03$. Це свідчить про знижене кровопостачання структур головного мозку у обстежених військовослужбовців з акутравмою, особливо у басейні вертебрально-базиллярної системи.

Таким чином, у пацієнтів з бойовою акутравмою виявлено зміни тону мозкових судин, утруднення венозного відтоку та зниження пульсового кровонаповнення, що були найбільш вираженими у вертебрально-базиллярній системі. Це обумовлює можливість недостатності кровопостачання басейну хребтних артерій, який, зокрема, живить структури слухового аналізатора. Також варта уваги оцінка залежності ступеня порушень слухової функції від стану мозкового кровообігу. Показано, що по мірі погіршення слухової функції зростала вираженість змін церебральної гемодинаміки, зокрема, кількість випадків одночасного зниження пульсового кровонаповнення у обох системах мозкового кровопостачання. Хоч за деякими показниками такі зміни не є од-

нозначними, загалом вони свідчать про можливість оцінки на рівні тенденції.

За нашими даними, чим більш виражені судинні порушення у мозковому кровообігу мають місце у пацієнтів, тим більш тяжка СНП розвивається в такому випадку при впливі етіологічного чинника (звуки високого інтенсивності, інфекційні захворювання, інтоксикація, інше) [27, 28]. Цю закономірність підтверджено при обстеженні пацієнтів з двобічною асиметричною СНП внаслідок бойової акутравми при умові, що уражаючий вплив вибуху не мав чіткого спрямування на одну сторону, і обидва вуха отримували приблизно однаковий вплив. Як правило, більш виражене ураження слухового аналізатора спостерігається з того боку, де більш вираженими є судинні розлади у вертебрально-базиллярному басейні у формі стійкого спазму мозкових судин, значного утруднення венозного відтоку та різко зниженого пульсового кровонаповнення.

Обговорення та висновки

Як впливає з наведених даних, системне пошкодження ендотелію кровонесних судин призводить до цілого каскаду функціональних порушень. В їх основі лежать нефункціональна активація системи зсідання крові, що обумовлює протяжне блокування судин. Особлива роль в цьому процесі належить фібрину, що утворений за умов незбалансованого надлишку факторів зсідання крові. Це призводить до локального накопичення компонентів ендогенної інтоксикації, формування білкових агрегатів та розвитку фіброзу відповідних тканин. Чи можна якось протидіяти такому небажаному розвитку подій? Для відповіді на це питання варто взяти до уваги наступне. Визнано, що порушення слуху мають переважно судинний генез. Показано, що за раптової втрати слуху досить ефективним є застосування активатора плазміногену – стрептокінази. При цьому подібне втручання ефективно лише протягом першого тижня з початку захворювання. В подальшому застосування стрептокінази не призводить до відновлення слуху. Це свідчить про зростання опірності фібрину до дії плазміну протягом часу. Тому ефективність профіла-

ктики та нейтралізації ускладнень, що обумовлені системним пошкодженням ендотелію, залежить від терміну застосування.

Показано доцільність застосування протизсідальних засобів при COVID-19, причому доведено виражене зменшення смертності порівняно до хворих без їх застосування. Зокрема, протокол «Надання медичної допомоги для лікування корона вірусної інфекції», особливий наголос робить на застосуванні препаратів гепарину [29]. Варто звернути увагу й на можливість хоча б часткового розблокування судин за рахунок відновлення циркуляції. Цьому сприяє дія вазодилатаційних засобів. Як відомо, ендотелій є рознесеним по всьому організму паракринним органом. Ним опосередковано регуляцію бар'єрних функцій судин, вазоконстрикції та вазодилатації, рівнів та активності складових компонентів систем зсідання крові та ангиогенезу. Серед широкого спектру антисклеротичних речовин, що синтезуються клітинами ендотелію, найбільш дослідженим є оксид азоту NO, що утворюється з L-аргініну ендотеліальною NO-синтазою. За фізіологічних умов оксид азоту дифундує до оточуючих тканин, обумовлює вазодилатаційні ефекти, попереджує адгезію лейкоцитів та тромбоцитів, міграцію клітин всеред судинної стінки, проліферацію м'язових клітин, експресію адгезивних молекул, пригнічує запалення та апоптоз. Системне пошкодження ендотелію знижує інтенсивність утворення NO-синтази і, як наслідок, рівню оксиду азоту. Це робить доцільним застосування препаратів L-аргініну, що під різноманітними фірмовими назвами набули широкого застосування в медичній практиці. Ця умовно незамінна амінокислота має цілу низку корисних і, що не менш важливо, офіційно затверджених рис. Згідно Довідника лікарських засобів №1 в Україні показанням до його застосування належать:

- важкі порушення кровообігу в центральних та периферичних судинах;
- легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія;
- виражені явища гіпоксії;
- астенічні стани в процесі реконвалесценції, в тому числі після інфекційних захворювань;

- атеросклероз периферичних судин.

Варто згадати й такі корисні ефекти L-аргініну, як здатність до інгібування активації та агрегації лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію судин, відновлення тканинних структур, зниження в'язкості крові тощо.

Не позбавлене інтересу й питання про можливість ферментативного розщеплення білкових структур, утворених деформованим фібрином. Як вже відмічалось, порушення нативної структури фібрину ускладнює, якщо не унеможливує, міграцію плазміну по фібриновій сітці з наведеним гідролітичним центром на розщеплення певних зв'язків. Застосування менш специфічних трипсин-подібних протеїназ також навряд чи можливе через загрози, обумовлені непередбачуваними наслідками активації практично всіх ланок зсідального та фібринолітичного каскадів. Саме це на початку 70-х років минулого сторіччя обумовило заборону на застосування трипсину внутрішньосудинного. В той же час існують дані про можливість застосування препаратів протеолітичних ферментів, здатних ефективно розщеплювати фібрин з порушеною

регулярністю структури без індукції небажаних активаційних процесів [30]. Ці ферменти не виявляють активаційної дії до проферментів системи гемостазу та не розщеплюють нативні глобулярні білки. Натомість показано їх фібринолітичну дію, причому, через відсутність в їх складі характерних для плазміну зв'язуючих ділянок, деформованість структури фібрину значення не має. Існують дані й про успішне застосування субтилізин-подібних ферментів для подолання ускладнень при COVID-19 [30].

Таким чином, розглянуті молекулярні та клітинні механізми, що задіяні в комплексі обумовлених системним пошкодженням ендотелію функціональних порушень, мають виражений взаємообумовлений характер. В їх основі лежить розвиток нефункціональної активації системи зсідання крові та неефективність системи фібринолізу стосовно утворених білкових агрегатів. Попередження формування подібного комплексу порушень становить методичний базис для подолання обумовлених системним пошкодженням ендотелію функціональних ускладнень.

Література

1. Kulman SS, Sabu A. Fibrinolytic enzymes for thrombotic therapy. in: Therapeutic Enzymes: function and clinical implications. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;148:345-82. doi: 10.1007/978-981-13-7709-9_15.
2. Volkov GL, Platonova TN, Savchuk AN, Gornitskaya OV, Chernyshenko TM, Krasnobryzhaya EN. [Modern conceptions of hemostasis system]. Kyiv: Naukova Dumka; 2005. 296 p. [In Russian].
3. Savchuk AN, Zinchenko DA, Zabolotnyi DI. The contact denaturation of proteins and the problem of biocompatibility of implants / in: *Molecular Pathology of Proteins* (Zabolotnyi D.I., Ed) NY: Nova Science Publishers; 2009. P. 159-68.
4. Weinstein M, Doolittle R. Differential specificities of the thrombin, plasmin and trypsin with regard to synthetic and natural substrates and inhibitors. *Biochim Biophys Acta*. 1972;258(2):577-90. doi: 10.1016/0005-2744(72)90250-1.
5. Verevka SV, Kudinov SA, Grinenko TV. Arginyl-binding sites of human plasminogen. *Thromb Res*. 1986;41(5):689-98. doi: 10.1016/0049-3848(86)90366-x.
6. Verevka SV, Miroshnichenko OS. 1-X-3 Motif in inter-protein recognition: structures, wide spreading and possible practical application. *J Mol Recognit*. 2001;14(5):315-8. doi: 10.1002/jmr.546.
7. Shydlovska TA, Chernyshenko VO, Voroshylova NM, et al. Misformed fibrin problem and approaches to its solution / In: *Advances in Medicine and Biology* (Berhardt L.V., Ed.), NY: Nova Science Publishers; 2022; 197: 211-9.
8. Verevka, SV, Grinenko TV. Pseudo-functional interactions of plasminogen: molecular mechanism

- and pathologic appearance / in: *Advances in Medicine and Biology* (Bernhavdt L.V., Ed.). NY: Nova Science Publishers; 2011; 34; 35-62.
9. Zabolotnyi, DI, Dieieva YuV, Gurzhenko YuM. [Fibrosis: polyetiologic complication with common denominator]. *Journal of the national academy of medical sciences of Ukraine*. 2021;27(2):90-9. [In Ukrainian].
 10. Voroshylova NM, Verevka SV. Protein Aggregation as a Routine Complication of Metabolic Disorders / in: *Advances in Health and Diseases* (Duncan L.T., Ed.). NY: Nova Science Publishers; 2022; 59; 67-90.
 11. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of Covid-19. *Inflamm. Res*. 2020;69(12):1181-9. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.
 12. Siddiqi H, Libby P, Ridker P. Covid-19 – a vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(1):1-5. doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.
 13. Grobbelaar JM, Venter C, Vlok M. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrinogen resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Biosci. Rep*. 2021; 41(8): BSR20210611. doi: 10.1042/BSR20210611.
 14. Kell D, Laubscher G, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: origins and therapeutic implications. *Biochem J*. 2022;479(4):537-559. doi: 10.1042/BCJ20220016.
 15. Corral J, Vicente V, Carrel R. Thrombosis as a conformational disease. *Haematologica*. 2005;90(2):238-46.
 16. Verevka SV. Parametabolic β -aggregation of proteins: familiar mechanisms with diverse sequels / in: *Advances in Medicine and Biology* (Bernhavdt L.V., Ed.). NY: Nova Science Publishers; 2013; 72: 29-48.
 17. Zabolotnyi DI, Belousova AA, Zabolotnyia DD, Savchenko TD, Voroshylova NM, Timchenko MD, Tsvirinko IR, Verevka SV. Aggregated proteins in malignant and benign neoplasms. *Exp Oncol*. 2019;41(1):61-8.
 18. Dieieva YV, Makarova NN, Voroshylova NM, Verevka SV. Thrombose-fibrous complications of systemic endothelial damage at COVID-19. *Grail of Science*. 2021;10:487-93. doi: 10.36074/grail-of-science.19.11.2021.094.
 19. Almufarrij I, Uus K, Munro K J. Does Coronavirus Affect the Audio-Vestibular System? A Rapid Systematic Review. *Int J Audiol*. 2020;59(7):487-91. doi: 10.1080/14992027.2020.1776406.
 20. Degen C, Lenarz T, Willenborg K. Acute profound sensorineural hearing loss after COVID-19 pneumonia. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(8):1801-3. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.034.
 21. Koumpa FS, Forde CT, Manjaly JG. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e238419. doi:10.1136/bcr-2020-238419.
 22. Munro KJ, Uus K, Almufarrij I, Chaudhuri N, Yioe V. Persistent self-reported changes in hearing and tinnitus in post-hospitalisation COVID-19 cases. *Int J Audiol*. 2020;59(12):889-90. doi: 10.1080/14992027.2020.1798519.
 23. Kilica O, Kalcioglua MT, Cagb Y, et al. Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19? An investigation into SARS-COV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss. *Int J Infect Dis*. 2020;97:208-11. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.023.
 24. Rhman SA, Wahid AA. COVID-19 and sudden sensorineural hearing loss: a case report. *Otolaryngol Case Rep*. 2020;16:100198. doi: 10.1016/j.xocr.2020.100198.
 25. Sriwijitalai W, Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(3): 102473. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102473.
 26. Shydlovska TA, Petruk L, Kureneva K, Shevtsova T, Poymanova O, Volkova T. [The types of the audiograms in patients who have been in the anti-terrorist operation zone]. *Zhurnal usnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej*. 2017;(2):4-21. [Article in Ukrainian]. Available from: http://www.lorlife.kiev.ua/2017/2017_2_04.pdf.
 27. Petruk LG. [Sensorineural and hemodynamic disturbances in patients with acoustic trauma] [dissertation]. Kyiv: State Institution «O.S. Kolomyichenko institute of otolaryngology of National academy of medical sciences of Ukraine»; 2014. 20 p. [In Ukrainian].
 28. Shidlovska TV, Zabolotniy DI, Shydlovska TA. [Sensorineural hearing loss]. Kyiv: Logos; 2006. 779 p. [In Ukrainian].
 29. Protocol ["Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)"]. [In Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#n5480>.
 30. Zabolotnyi DI, Chernyshenko VO, Shydlovska TA, Zabolotna DD, Stohnii YM, Verevka SV. [Non-plasmin-thrombolytics: necessity, opportunities, and prospects (review of literature data and own research)]. *Journal of the national academy of medical sciences of Ukraine*. 2022;293-305. doi: 10.37621/JNAMSU-2022 -1-1. [Article in Ukrainian].

Надійшла до редакції 01.12.2022

© Д.І. Заболотний, Т.А Шидловська, Ю.В. Дєєва, Л.Г. Петрук, М.І. Безега, С.В. Верьовка

СИСТЕМНЕ ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЮ ТА ЙОГО ФУНКЦІОНАЛЬНІ НАСЛІДКИ ПРИ ДІЇ ТРАВМ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ АГЕНТІВ

¹Заболотний ДІ, ¹Шидловська ТА, ²Дєєва ЮВ, ³Петрук ЛГ, ⁴Безега МІ, ¹Верьовка СВ

¹Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України»;

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця;

³Військово-медичний клінічний центр Південного регіону МО України;

⁴Полтавський державний медичний університет МОЗ України

Email: amtc@kndio.kiev.ua

А н о т а ц і я

Актуальність: Блокування крововиливу за пошкодження судин становить провідну роль активаційного каскаду системи гемостазу. Останнім часом високої актуальності набули два різновиди подібних пошкоджень. Перший з них обумовлений вірусним пошкодженням ендотелію, що призводить до неконтрольованої каскадної активації зсідаючої системи. Другий тип обумовлений акубаротравмою та пов'язаним з нею гідродинамічним ударом. Обидва типи пошкоджень призводять до розвитку тромбозно-фіброзних ускладнень системи кровообігу внаслідок утворення протяжних фібринових відкладень. Подібні відкладення є резистентними до дії фібринолітичної системи, що обумовлено їх нерегулярною та хаотичною структурою. Це, в свою чергу, призводить до тяжких функціональних ускладнень.

Мета: Систематизувати дані про молекулярні та клітинні особливості системного ушкодження ендотелію. Порівняти клінічний матеріал осіб, що перенесли COVID-19 або померли внаслідок нього. Порівняти функціональні розлади органів слуху у осіб, що зазнали акубаротравми чи перехворіли на КОВІД-19.

Результати та обговорення: Наведено клінічний матеріал осіб, що перенесли COVID-19 або померли внаслідок нього. Розглянуто сенсоревральні розлади слуху у осіб, що зазнали впливу акубаротравми чи перехворіли на COVID-19. Обговорюються причини резистентності тромбозно-фіброзних відкладень в судинах з системно пошкодженим ендотелієм. Обговорюються можливі методичні підходи до подолання розглянутих функціональних ускладнень.

Ключові слова: сенсоревральна приглухуватість, слухові порушення, COVID-19, акубаротравма, тромбози, гемостатична система.

SYSTEMIC ENDOTHELIUM DAMAGE AND ITS FUNCTIONAL CONSEQUENCES UNDER THE ACTION OF INJURIES AND INFECTIOUS AGENTS

¹Zabolotnyi DI, ¹Shydlovska TA, ²Dieieva YuV, ³Petruk LG, ⁴Bezeha MI, ¹Verevka SV

¹State Institution «O. S. Kolomiychenko institute of otolaryngology
of National Academy of medical sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine);

²Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine);

³Military Medical Clinical Center of the Southern Region of the Ministry of Defense of Ukraine (Odesa, Ukraine);

⁴Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

Email: amtc@kndio.kiev.ua

Abstract

Topicality: Blockage of hemorrhage due to vascular damage is the leading role of the clotting cascade of the hemostasis system. Recently, two types of such damage have become highly relevant. The first of them is caused by viral damage to the endothelium, which leads to uncontrolled cascade activation of the descending system. The second type is caused by aquabarotrauma and associated hydrodynamic shock. Both types of damage lead to the development of thrombotic-fibrous complications of the circulatory system due to the formation of long fibrin deposits. Such deposits are resistant to the action of the fibrinolytic system due to their irregular and chaotic structure. This, in turn, leads to severe functional complications.

Aim: Systematize data on molecular and cellular features of systemic damage to the endothelium. To compare the clinical material of persons who suffered from or died of COVID-19. To compare the functional disorders of the hearing organs in persons who have experienced acubarotrauma or who have become ill with COVID-19.

Results and discussion: The clinical material of persons who suffered from COVID-19 or died as a result of it is presented. The functional disorders of the hearing organs in persons who have experienced acubarotrauma or who have become ill with COVID-19 are considered. The reasons for the resistance of thrombotic-fibrous deposits in vessels with systemically damaged endothelium are discussed. Possible methodical approaches to overcoming the considered functional complications are discussed.

Key words: sensorineural deafness, hearing disorders, Covid-19, acubarotrauma, thrombosis, hemostatic system