

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.199-215>
УДК: 616.24+578.834:612.7



Морфофункціональний стан гематоальвеолярного бар'єру легень хворих на COVID-19 у порівнянні з пандемічним грипом

Лукашова О.П.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4518-5104>, e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
Граділь Г.І.², <https://orcid.org/0000-0001-5655-6188>, e-mail: gradilgrigoriy@gmail.com
Старенький В.П.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6600-3381>, e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
Насонова А.М.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2786-3311>, e-mail: nasonaln@gmail.com
Закрутко А.О.², <https://orcid.org/0009-0002-8777-0050>, e-mail: zakrutko.anna@gmail.com
Тесленко І.М.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7011-911X>, e-mail: szanjat@gmail.com

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

The morphofunctional state of the hematoalveolar barrier of the lungs in COVID-19 patients compared to pandemic influenza

Lukashova O.P.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4518-5104>, e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
Hradil H.I.², <https://orcid.org/0000-0001-5655-6188>, e-mail: gradilgrigoriy@gmail.com
Starenkiy V.P.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6600-3381>, e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
Nasonova A.M.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2786-3311>, e-mail: nasonaln@gmail.com
Zakrutko A.O.², <https://orcid.org/0009-0002-8777-0050>, e-mail: zakrutko.anna@gmail.com
Teslenko I.M.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7011-911X>, e-mail: szanjat@gmail.com

¹State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

COVID-19, гематоальвеолярний бар'єр легень, грип А(H1N1) pdm09, аутопсія, морфологія, ультраструктура, тромбоз.

Для кореспонденції:

Лукашова Ольга Петрівна

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», лабораторія радіаційної онкології;

вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail:

olga.petrovna.Lukashova@gmail.com

© Лукашова О.П., Граділь Г.І., Старенький В.П., Насонова А.М., Закрутко А.О., Тесленко І.М., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Відомо, що при таких вірусних інфекціях, як пандемічний грип А(H1N1) та COVID-19 відзначаються прояви гострого респіраторного дистрес-синдрому, який в окремих випадках супроводжується високою смертністю. Встановлено також, що як для грипу А, так і для COVID-19, загальним є виразне дифузне альвеолярне пошкодження (ДАП). Проте між цими інфекціями виявляються певні розбіжності. На відміну від пандемічного грипу найбільш частим симптомом для COVID-19 є тромбоемболічні ускладнення. Дослідження аутопсійного матеріалу показало, що, незважаючи на велику кількість проведених досліджень, морфофункціональний стан гематоальвеолярного бар'єру легень вивчений недостатньо, нез'ясованими залишаються деякі механізми розвитку патологічних реакцій організму у відповідь на дію вірусів грипу А(H1N1) pdm09 та SARS-CoV-2. Проте посмертна картина гематоальвеолярного бар'єру може дозволити уявити усі попередні ланки процесів вірусного ураження легень. Це у свою чергу допоможе вирішити проблеми своєчасної діагностики тяжкості захворювання, прогнозу, попередження подальшого розвитку хвороби та відповідних засобів терапії.

Мета роботи – вивчення особливостей дії вірусу SARS-CoV-2 на морфофункціональний стан гематоальвеолярного відділу легень при аутопсії, що дозволяє уточнити патогенез COVID-19, встановити критичні механізми, розвиток яких призводить до фатальних наслідків та запропонувати стратегію терапії.

Матеріали та методи. Досліджено 8 зразків аутопсійного матеріалу легень хворих на COVID-19. Групами порівняння були хворі на пандемічний грип А, викликаний вірусом H1N1 (3 аутопсії) та зразки легень, одержаних при операції у пацієнта з травматичним пневмотораксом у віддаленні від основного вогнища. Зразки легень обробляли за стандартними методами підготовки біологічного матеріалу для електронної мікроскопії. З одержаних блоків виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 1 мкм, забарвлювали їх метиленовим синім, вивчали під світловим

мікроскопом при збільшенні у 500 разів. З найбільш інформативних ділянок одержували цифрові фотографії. Ультратонкі зрізи після контрастування у солях урану та свинцю аналізували в електронному мікроскопі. Обчислювали частість випадків тромбозу у досліджених групах. Статистичну обробку проводили за допомогою непараметричного точного критерію Фішера із застосуванням пакета програм для ПК «Biostat».

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що у хворих на пандемічний грип А спостерігається виражене ураження альвеолярного відділу легень з пошкодженням альвеолярних перетинок легень та появою у них гіалінових мембран. У заповнених серозною рідиною альвеолах виявляються десквамовані пневмоцити, еритроцити, нейтрофільні лейкоцити, макрофаги та згустки фібрину. З особливостей дії вірусу грипу слід відзначити збереженість в альвеолярних стінках клітинних елементів, зближення альвеолярних перетинок і утворення з них великих ділянок, у яких відзначається високий рівень нейтрофільної та макрофагальної інвазії. Макрофаги патрулюють поля пошкоджених альвеолярних перетинок, відокремлюючи їх від оточуючої тканини. Наступна фібротизація свідчить про заміщення зруйнованої тканини легень.

У групі хворих на COVID-19, на відміну від хворих на пандемічний грип, достовірно вища частість випадків тромбозу судин різного калібру. Це є наслідком дисемінованої інтраваскулярної коагуляції, яка часто призводить до фатальних наслідків. Еритроцити у судинних тромбах мають тенденцію до аглютинації, що більш виражено для онкологічних хворих. Для усіх досліджених випадків руйнування епітеліальних перетинок характеризується майже повним загубленням епітеліальних клітин, що супроводжується оголенням капілярів, у яких виявляється накопичення еритроцитів, що надає їм вигляду «кров'яних ковбасок». Іноді такі судини приєднані до гіалінових мембран, іноді розташовуються ланцюжками або групами. Не спостерігається помітної нейтрофільної інвазії та гранульозного запалення.

Висновки. Проведені дослідження показали, що у хворих на пандемічний грип А спостерігається виражене ураження альвеолярного відділу легень з високим рівнем нейтрофільної та макрофагальної інвазії. Механізми патогенезу COVID-19 полягають у безпосередній руйнівній дії вірусу на епітеліальні клітини гематоальвеолярного бар'єру, що, очевидно, призводить до вивільнення запальних цитокінів, які стимулюють системну реакцію внутрішньосудинного згортання крові. Встановлено, що для онкологічних хворих, в анамнезі яких було проведення хіміотерапії, процеси тромбозу та руйнування альвеолярних перетинок при COVID-19 були одними з виразніших уражень, порівнено з іншими хворими. Одержані результати дозволяють припустити, що фатальні наслідки COVID-19, очевидно, можна попередити, якщо відразу після одержання позитивного діагнозу на COVID-19, та проведення комплексу лабораторних аналізів для оцінки тяжкості захворювання, застосовувати терапевтичні заходи, спрямовані на знищення вірусу, блокування мішеней для його проникнення до клітин, розриву ланцюга внутрішньосудинного згортання крові із застосуванням кортикостероїдів, антикоагулянтів, інгібіторів цитокінів тощо.

Для цитування:

Лукашова О.П., Граділь Г.І., Старенький В.П., Насонова А.М., Закрутько А.О., Тесленко І.М. Морфофункціональний стан гематоальвеолярного бар'єру легень хворих на COVID-19 у порівнянні з пандемічним грипом. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 199–215. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.199-215>

Key words:

COVID-19, hematoalveolar barrier of the lungs, influenza A(H1N1) pdm09, autopsy, morphology, ultrastructure, thrombosis.

ABSTRACT

Background. It is known that viral infections, such as pandemic influenza A(H1N1) and COVID-19, are characterized by acute respiratory distress syndrome, which in some cases is accompanied by high mortality. It has also been established that diffuse alveolar damage (DAD) is common to both influenza A and COVID-19. However, there are some differences between these infections. In contrast with pandemic flu, the most frequent symptom of COVID-19 is thromboembolic complications. The examination of the autopsy material showed that, despite the large number of conducted studies, the morphofunctional state of the hematoalveolar barrier of the lungs has not been sufficiently studied and some mechanisms of the development of pathological reactions of the organism in response to the action of influenza viruses A(H1N1) pdm09 and SARS-CoV-2 remain unclear. But the post-mortem picture of the hematoalveolar barrier can allow us to see all previous links of the viral lung damage process. This, in turn, will help to solve the problem of timely diagnosis of the disease severity, prognosis, prevention of further development of the disease and appropriate methods of therapy.

The purpose of the work was to study the features of the SARS-CoV-2 virus effect on the morphofunctional state of the hematoalveolar region of the lungs at autopsy, which allows the pathogenesis of COVID-19 to be clarified, critical mechanisms, the

For correspondence:

Lukashova Olha Petrivna

State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Laboratory of Radiation Oncology;

82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail:

olga.petrovna.Lukashova@gmail.com

© Lukashova O.P., Hradil H.I.,
Starenkyi V.P., Nasonova A.M.,
Zakrutko A.O., Teslenko I.M., 2024

development of which leads to fatal consequences, to be established, and a therapy strategy to be proposed.

Materials and methods. 8 samples of autopsy material of the lungs of patients with COVID-19 were studied. The comparison groups were patients with pandemic influenza A caused by the H1N1 virus (3 autopsies) and lung samples obtained during surgery from a patient with traumatic pneumothorax at a distance from the main focus. Lung samples were processed according to standard methods of biological material preparation for electron microscopy. From the obtained blocks, semi-thin sections with a thickness of 1 µm were made. They were stained with methylene blue, and studied under a light microscope at a magnification of 500 times. Digital photographs were obtained from the most informative areas. Ultrathin sections were analyzed in electron microscope after being contrasted in uranium and lead salts. The incidence of thrombosis in the studied groups was calculated. Statistical processing was performed using the Fisher's non-parametric exact test and the Biostat PC software package.

Results. The conducted studies showed that patients with pandemic influenza A had a pronounced lesion of the alveolar part of the lungs with damage to the alveolar walls of the lungs and the appearance of hyaline membranes in them. Desquamated pneumocytes, erythrocytes, neutrophilic leukocytes, macrophages and fibrin clots were found in alveoli filled with serous fluid. Among the features of the influenza virus, the preservation of cellular elements in the alveolar walls, the convergence of the alveolar septums and the formation of large areas with a high level of neutrophilic and macrophage invasion should be noted. Macrophages patrol the fields of damaged alveolar septums, separating them from the surrounding tissue. The subsequent fibrotization indicates the replacement of the destroyed lung tissue.

The group of patients with COVID-19, in contrast to the pandemic flu, has significantly higher rates of thrombosis of various calibers. This is the result of disseminated intravascular coagulation, which often leads to fatal consequences. Erythrocytes in vascular thrombi have a tendency to agglutination, which is more pronounced in oncological patients. For all studied cases, epithelial membrane damage is characterized by almost complete loss of epithelial cells, which is accompanied by the denudation of capillaries, in which there is an accumulation of erythrocytes that gives them the look of «blood sausages». Sometimes these vessels are attached to hyaline membranes, sometimes they are arranged in chains or groups. No significant neutrophilic invasion or granulomatous inflammation is observed.

Conclusions. The conducted studies showed that patients with pandemic influenza A had a pronounced lesion of the alveolar part of the lungs with a high level of neutrophilic and macrophage invasion. The mechanisms of the pathogenesis of COVID-19 are the direct destructive effect of the virus on the epithelial cells of the hemato-alveolar barrier, which obviously leads to the release of inflammatory cytokines that stimulate the systemic reaction of intravascular coagulation. It has been established that for oncology patients with a history of chemotherapy, the processes of thrombosis and destruction of alveolar walls during COVID-19 were one of the most pronounced lesions among the patients. The obtained results suggest that the fatal consequences of COVID-19 can obviously be prevented if therapeutic measures aimed at destroying the virus, blocking the targets for its penetration into cells, breaking the chain of intravascular blood coagulation with the use of corticosteroids, anticoagulants, cytokine inhibitors, etc. are taken immediately after receiving a positive diagnosis for COVID-19 and carrying out a set of laboratory tests to assess the severity of the disease.

For citation:

Lukashova OP, Hradil HI, Starenkyi VP, Nasonova AM, Zakrutko AO, Teslenko IM. The morphofunctional state of the hematoalveolar barrier of the lungs in COVID-19 patients compared to pandemic influenza. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):199–215. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.199-215>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розроблення індивідуальних підходів до проведення антибластомної терапії у пацієнтів, які перенесли COVID-19», номер державної реєстрації: 0121U112052, прикладна, термін виконання: 2022–2024 рр., керівники – доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський, доктор медичних наук, професор В.П. Старенький.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Development of individual approaches to conducting antiblastoma therapy in patients who had COVID-19», code: NAMS.04.22, state registration number: 0121U112052, applied, period for performance: 2022–2024, led by Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi and Doctor of Medical Sciences, Professor V.P. Starenkyi.

ВСТУП

За останній час значно зросла вірогідність виникнення пандемій, зумовлених вірусними інфекціями. Так, тільки з початку XXI століття людство зазнало вже п'ять таких пандемій, три з яких викликані коронавірусом [1]. Дві останні були одними з тих, які мали фатальні наслідки. Так, у 2009–2010 роках відбувалася пандемія грипу А(H1N1), а за нею з 2019 року і по теперішній час – пандемія COVID-19 з характерним для них захворюванням дихальних шляхів і легень [2].

Встановлено, що при обох вірусних інфекціях відзначаються однакові клінічні симптоми: висока температура, кашель, задишка, що може бути проявами гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), який в окремих випадках супроводжується високою смертністю [3, 4]. Вивчення аутопсійного матеріалу показало, що як для грипу А, так і для COVID-19, загальним є дифузне альвеолярне пошкодження (ДАП), десквамація альвеолярного епітелію, інвазія рідини в альвеоли, формування гіалінових мембран, значний набряк легеневої тканини, альвеолярні крововиливи, розвиток пневмонії [5, 6]. Крім того, при дії обох вірусів ГРДС індукує пульмонарний фіброз, який розвивається, починаючи з першого тижня госпіталізації, і може бути пов'язаний з тяжкістю хвороби [7, 8].

Проте, між грипою інфекцією та COVID-19 виявляються певні розбіжності. На відміну від пандемічного грипу, найбільш частим симптомом стає наявність поширеного тромбозу у малих і середніх легневих артеріях, якій виявляється і в інших органах [9, 10]. При цьому більш, ніж у половини померлих спостерігаються тромбоемболічні ускладнення [11]. Причиною цього вважають розвиток дисемінованого інтраваскулярного згортання крові внаслідок експресії прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-1 β , та TNF- α [12]. Іншою відмінністю можуть бути різні клітинні мішені для цих вірусів. Вірус А проникає в епітеліальні клітини верхнього відділу дихальних шляхів, а SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами АПФ-2, розташованими на мембранах як альвеолярних пневмоцитів, так і ендотеліоцитів [13]. При цьому вірус за допомогою механізму ендоситозу поступає до цитоплазми, де і відбувається його реплікація, що супроводжується руйнуванням епітеліальних та ендотеліальних клітин хазяїна. Результатом цих процесів є ДАП та ендотеліальна дисфункція [14, 15]. Вірусне ураження ендотелію може збільшувати ризик активації тромбоцитів, утворення тромбів і мультиорганного ураження, що може приводити до смерті [16]. Як правило, ураження при грипі А обмежується легеньми, тоді як при COVID-19 розвивається системна реакція підвищеного згортання крові [17, 18]. При імунній відповіді на інфікування пандемічний грип А (H1N1) характеризується високими рівнями IL-1RA, TNF- α , CCL3, G-CSF, APRIL, sTNF-R1, sTNF-R2, sCD30 і sCD163, тоді як COVID-19 демонструє імунний профіль з підвищенням рівня цитокінів Th1 (IL-12, IFN- γ) і Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), а також IL-1b, IL-6, CCL11, VEGF, TWEAK, TSLP, MMP-1 і MMP- [19]. За різними механізмами розвиваються також запальні процеси при цих вірусних інфекціях. Для грипу А характерною є виражена нейтрофільна реакція на тлі достовірного зростання CD8, що корелює з тяжкістю ураження легень і трагічними наслідками [20], тоді як для

INTRODUCTION

Recently, the probability of pandemics caused by viral infections has increased significantly. Only since the beginning of the XXI century, humanity has already experienced five pandemics of this kind, three of which were caused by the coronavirus [1]. The last two were among those that had fatal consequences. Indeed, there was an influenza A(H1N1) pandemic in 2009–2010, and the COVID-19 pandemic with a characteristic disease of the respiratory tract and lungs has been ongoing since 2019 to the present [2].

It has been established that both viral infections have the same clinical symptoms: high fever, cough, shortness of breath, which may be symptoms of acute respiratory distress syndrome (ARDS), which in some cases is accompanied by high mortality [3, 4]. The study of the autopsy material showed that for both influenza A and COVID-19, diffuse alveolar damage (DAD), desquamation of the alveolar epithelium, invasion of fluid into the alveoli, the formation of hyaline membranes, significant swelling of the lung tissue, alveolar hemorrhages, and the development of pneumonia were common [5, 6]. In addition, under the influence of both viruses, ARDS induces pulmonary fibrosis, which develops starting from the first week of hospitalization and may be related to the severity of the disease [7, 8].

However, there are some differences between influenza infection and COVID-19. In contrast to pandemic influenza, the most frequent symptom is the presence of widespread thrombosis in small and medium-sized pulmonary arteries, which is also found in other organs [9, 10]. At the same time, thromboembolic complications are observed in more than half of the deceased [11]. The reason for this is considered to be the development of disseminated intravascular blood coagulation due to the expression of pro-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-1 β , and TNF- α [12]. Another difference may be the different cellular targets for these viruses. Virus A penetrates the epithelial cells of the upper respiratory tract, and SARS-CoV-2 binds to ACE-2 receptors located on the membranes of both alveolar pneumocytes and endotheliocytes [13]. At the same time, the virus enters the cytoplasm using the mechanism of endocytosis, where its replication takes place, which is accompanied by the destruction of the host's epithelial and endothelial cells. The result of these processes is DAD and endothelial dysfunction [14, 15]. Viral damage to the endothelium can increase the risk of platelet activation, thrombus formation, and multiorgan damage, which can lead to death [16]. As a rule, the damage in influenza A is limited to the lungs, while in COVID-19, a systemic reaction of increased blood coagulation develops [17, 18]. In the immune response to infection, pandemic influenza A (H1N1) is characterized by high levels of IL-1RA, TNF- α , CCL3, G-CSF, APRIL, sTNF-R1, sTNF-R2, sCD30, and sCD163, whereas COVID-19 exhibits an immune profile with an increase in the level of Th1 (IL-12, IFN- γ) and Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) cytokines, as well as IL-1b, IL-6, CCL11, VEGF, TWEAK, TSLP, MMP-1 and MMP- [19]. Inflammatory processes also develop in these viral infections by different mechanisms. Influenza A is characterized by a pronounced neutrophil response against the background of a reliable increase in CD8, which correlates

COVID-19 цього не відбувається. Поряд з руйнівними процесами деякі автори повідомляють про ангиогенез нових судин та проліферацію пневмоцитів II типу при інфекції COVID-19 [14].

Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, залишаються нез'ясованими аспекти відносно морфофункціонального стану гематоальвеолярного бар'єру легень та механізмів розвитку патологічних реакцій організму на дію пандемічного вірусу грипу та COVID-19. Встановлення механізмів дії вірусів грипу А (H1N1) pdm09 А та SARS-CoV-2 на різних рівнях, дозволяє вирішити проблеми своєчасного прогнозу, попередження подальшого розвитку хвороби, діагностики тяжкості, терапії та повноти одужання від цих захворювань. Так, вивчення постковідного синдрому показало наявність низки симптомів, які виявляються у реконвалесцентів через 4–6 місяців після одужання [21]. Це може мати значення для подальшого існування та життєдіяльності осіб, які перехворіли на грип А та COVID-19 в анамнезі, особливо для онкологічних хворих, які потребують подальшого лікування.

Мета роботи – вивчення особливостей дії вірусу SARS-CoV-2 на морфофункціональний стан гематоальвеолярного відділу легень при аутопсії, що дозволяє уточнити патогенез COVID-19, встановити критичні механізми, розвиток яких призводить до фатальних наслідків та запропонувати стратегію терапії.

with the severity of lung damage and tragic consequences [20]. This does not happen for COVID-19. Along with the destructive processes, some authors report on the angiogenesis of new vessels and the proliferation of type II pneumocytes during the infection of COVID-19 [14].

Despite the large number of conducted studies, aspects regarding the morphofunctional state of the hematoalveolar barrier of the lungs and the mechanisms of the development of pathological reactions of the body to the action of the pandemic influenza virus and COVID-19 remain unclear. Establishing the mechanisms of action of influenza A(H1N1) pdm09 A and SARS-CoV-2 viruses at different levels allows the problems of timely prognosis to be solved, further development of the disease to be prevented, severity to be diagnosed, therapy and complete recovery from these diseases to be performed. Thus, the study of post-covid syndrome showed the presence of a number of symptoms that appear in convalescents 4–6 months after recovery [21]. This can be important for the life of people with a history of influenza A and Covid-19, especially for cancer patients who need further treatment.

The objective of the work was to study the features of the SARS-CoV-2 virus effect on the morphofunctional state of the hematoalveolar region of the lungs at autopsy, which allows the pathogenesis of COVID-19 to be clarified, critical mechanisms, the development of which leads to fatal consequence, to be established, and a therapy strategy to be proposed.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Досліджено 8 зразків аутопсійного матеріалу легень хворих на COVID-19. Група хворих набиралася випадковим чином без будь-якого відбору. Досліджені пацієнти за статтю, віком та супутніми захворюваннями розподілялися, як представлено у таблиці 1.

8 samples of the lung autopsy material of patients with COVID-19 were studied. The group of patients was recruited randomly without any selection. The studied patients were distributed according to sex, age and comorbidities, as presented in the table 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих на COVID-19 за віком, статтю та супутніми хворобами
Table 1. Distribution of patients with COVID-19 by age, gender and comorbidities

N	%	N	%	N	%
Вік / Age					
50–60		61–74		75 і вище / 75 and above	
2	25	2	25	4	50
Стать / According to gender					
Чоловіки / Men		Жінки / Women		–	
4	37,5	4	62,5	–	–
Супутні хвороби / According to accompanying diseases					
Атеросклероз / Atherosclerosis		Онкологія / Oncology		Гіпертонія / Hypertension	
5	62,5	2	25,0	1	12,5

Двоє хворих на атеросклероз страждали також на цукровий діабет. Групами порівняння були хворі на пандемічний грип А, викликаний вірусом H1N1 (3 аутопсії) та зразки легень, одержаних при операції у пацієнта з травматичним пневмотораксом без запальних ознак у віддаленні від основного вогнища.

Електронномікроскопічні дослідження проводили за стандартними методиками [22]. Кусочки тканини легень витримували спочатку у глютаральдегідному фіксаторі за Карновським, а потім у розчині чотирьокисю осмію за Паладе. Після дегідратації в ета-

Two patients with atherosclerosis also suffered from diabetes. The comparison groups were patients with pandemic influenza A caused by the H1N1 virus (3 autopsies) and lung samples obtained during surgery from a patient with a traumatic pneumothorax without inflammatory signs at a distance from the main focus.

Electron microscopic studies were performed according to standard methods [22]. At first, pieces of lung tissue were preserved in the Karnovsky's glutaraldehyde fixative, and then in a solution of the Palade's osmium tetroxide. After dehydration in ethanol of incre-

нолі зростаючої концентрації матеріал заливали у суміш епоксидних смол (епон-аралдит) та полімеризували протягом 36 годин при температурі 56°C. З одержаних блоків на ультрамикротомі УМТП-4 Сумського виробничого об'єднання (ВО) «Електрон» виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 1 мкм, забарвлювали 1% метиленовим синім на 1% тетрабораті натрію та вивчали під світловим мікроскопом при збільшенні у 500 разів. З найбільш інформативних ділянок одержували цифрові фотографії. Ультратонкі зрізи виготовляли на тому ж ультрамикротомі, контрастували у солях урану та свинцю і переглядали в електронному мікроскопі EM-125 Сумського ВО «Електрон». Обчислювали частість випадків тромбозу у досліджених групах. Статистичну обробку проводили за допомогою непараметричного точного критерію Фішера із застосуванням пакета програм для ПК «Biostat».

Using concentration, the material was poured into a mixture of epoxy resins (Epon-Araldite) and polymerized for 36 hours at a temperature of 56°C. From the obtained blocks, semi-thin sections with a thickness of 1 μm were made on the UMT-4 ultramicrotome of the Sumy Production Association (PA) «Electron», stained with 1% methylene blue in 1% sodium tetraborate and studied under a light microscope at a magnification of 500 times. Digital photographs were obtained from the most informative areas. Ultrathin sections were made on the same ultramicrotome, contrasted in uranium and lead salts, and viewed in an electron microscope EM-125 of the Sumy PA «Electron». The incidence of thrombosis in the studied groups was calculated. Statistical processing was performed using the Fisher's non-parametric exact test and the Biostat PC software package.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Відомо, що гематоальвеолярний бар'єр (ГАБ) легень, у якому відбувається газообмін між кров'ю та повітрям, складається з окремих альвеол, заповнених повітрям та розділених міжальвеолярними стінками (перетинками) (рис. 1).

It is known that the hematoalveolar barrier (HAB) of the lungs, in which gas exchange between blood and air occurs, consists of individual alveoli filled with air and separated by interalveolar walls (septa) (Fig. 1).

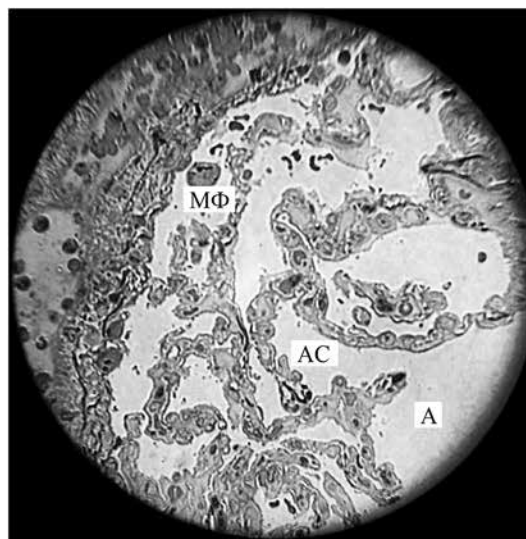


Рис. 1. Загальний вигляд гематоальвеолярного бар'єру легень пацієнта з травматичним пневмотораксом:

A – альвеолярний простір, AC – альвеолярна стінка, МФ – альвеолярний макрофаг

Fig. 1. General view of the hematoalveolar barrier in the lungs of a patient with traumatic pneumothorax:

A – alveolar space, AC – alveolar wall, МФ – alveolar macrophage

Поверхню альвеолярних стінок, звернених до альвеол, створюють епітеліальні клітини, пневмоцити I та II типу ((ПЦ-I, ПЦ-II) (рис. 2, 3)). Пневмоцити II типу, кількість яких складає 10–20% від загальної кількості пневмоцитів, містять сурфактант. Він тонким шаром розподіляється по поверхні альвеолярної стінки і створює поверхнєве натягнення для підтримки альвеол у напруженому стані. Альвеолярна перетинка містить також капілярні судини, а між епітелієм та ендотелієм знаходиться інтерстиціальний простір з елементами сполучної тканини (рис. 2). В альвеолах біля альвеолярних перетинок виявляються альвеолярні макрофаги (МФ) з численними лізосомами у цитоплазми. Функцією МФ є фагоцитоз чужорідних речовин (рис. 4).

The surface of the alveolar walls facing the alveoli is formed by epithelial cells, type I and II pneumocytes (PC-I, PC-II) (Figs. 2, 3). Type II pneumocytes, the number of which is 10–20% of the total number of all pneumocytes, contain surfactant. It is distributed over the surface of the alveolar wall and creates surface tension to keep the alveoli in a state of tension. The alveolar septum also contains capillary vessels, and there is an interstitial space with connective tissue elements between the epithelium and the endothelium (Fig. 2). Near the alveolar septa, alveolar macrophages (MP) with numerous lysosomes in the cytoplasm are found. The function of MP is phagocytosis of foreign substances (Fig. 4).

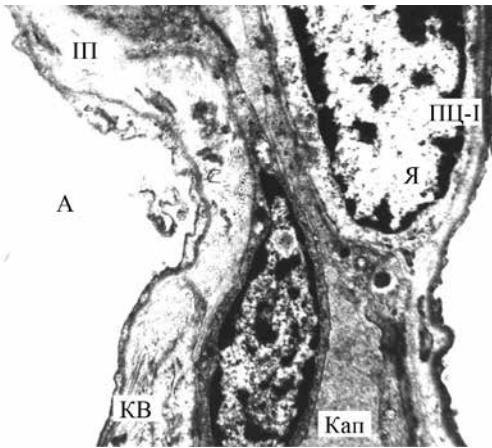


Рис. 2. Альвеолярна перетинка легень пацієнта з травматичним пневмотораксом:

ПЦ-I – пневмоцит I типу, Я – ядро, Кап – капілярна судина, ІП – інтерстийний простір, КВ – колагенові волокна, x 8 тис.

Fig. 2. Alveolar septum of the patient's lung with traumatic pneumothorax:

ПЦ-I – pneumocyte of the I type, Я – nucleus, Кап – capillary, ІП – interstitial space, КВ – collagen fibers, x 8 thousand

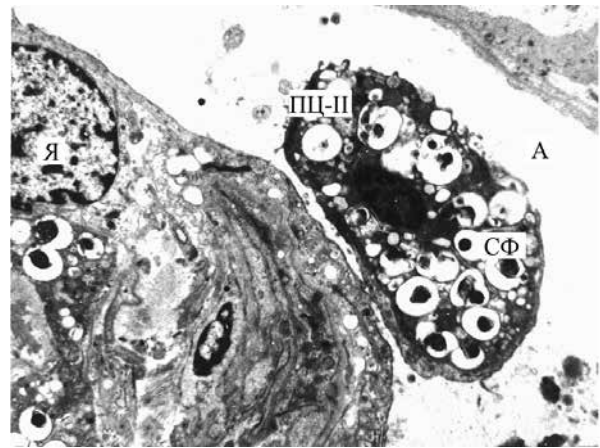


Рис. 3. Пневмоцит II типу біля альвеолярної перетинки пацієнта з травматичним пневмотораксом:

ПЦ-II – пневмоцит II типу, СФ – гранули сурфактанту, x 8 тис.

Fig. 3. Pneumocyte II type near the alveolar membrane of a patient with traumatic pneumothorax:

ПЦ-II – pneumocyte II type, СФ – surfactant granules, x 8 thousand

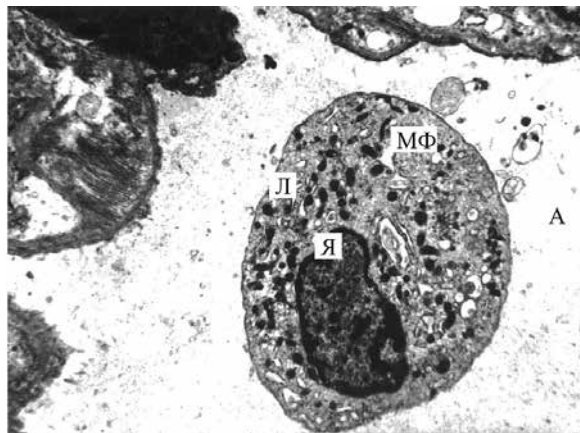


Рис. 4. Макрофаг з численними первинними лізомами в альвеолі пацієнта з травматичним пневмотораксом:

МФ – макрофаг, Л – лізоми, x 8 тис.

Fig. 4. Macrophage with number of primary lysosomes in alveoli of patient with traumatic pneumothorax:

МФ – macrophage, Л – lysosome, x 8 thousand

Проведене дослідження показало, що у випадках пандемічного грипу спостерігаються виражені процеси ушкодження альвеолярних перетинок, які загублюють свою звичайну структуру (рис. 5, 6). При цьому відбувається десквамація пневмоцитів з поверхні альвеолярних стінок, частково руйнуються капілярні судини, іноді відбувається заміна частини альвеолярної стінки колагеновими волокнами та гіаліновими мембранами. В альвеолах накопичується серозна рідина з безліччю різноманітних клітин, серед яких за своєю ультраструктурою ідентифікуються еритроцити та їх складі, пневмоцити, нейтрофільні лейкоцити, макрофаги, а також згустки фібрину (рис. 6–9). У кожному з досліджених випадків вміст альвеол варіюється. У деяких з них переважають макрофаги, у інших – еритроцити, в окремих – пневмоцити.

Досить часто відбувається зближення альвеолярних перетинок та утворення полів, які складаються з компонентів альвеолярних перетинок (рис. 10, 11).

he conducted study showed that in cases of pandemic flu, pronounced processes of damage to alveolar walls are observed, which lose their usual structure (Figs. 5, 6). At the same time, desquamation of pneumocytes from the surface of the alveolar walls occurs, capillary vessels are partially destroyed, and sometimes a part of the alveolar wall is replaced by collagen fibers and hyaline membranes. Serous fluid accumulates in the alveoli with many different cells, among which erythrocytes and their sludges, pneumocytes, neutrophilic leukocytes, macrophages, as well as fibrin clots can be identified by their ultrastructure (Fig. 6–9). In each of the studied cases, the content of the alveoli varies. In some cases, macrophages predominate, some cases are characterized by predominance of erythrocytes, and in a number of cases, pneumocytes predominate.

It is quite common that alveolar membranes converge and fields are formed, which consist of components of alveolar septa (Figs. 10, 11).

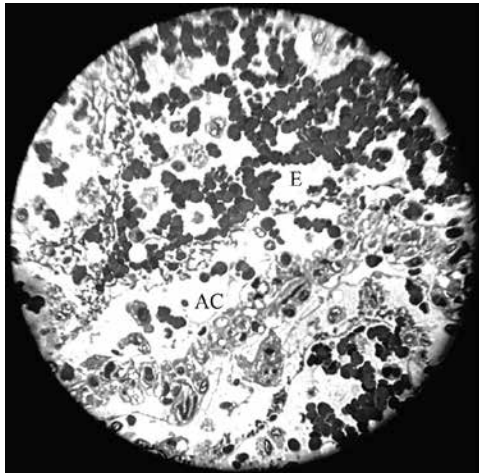


Рис. 5. Численні еритроцитарні складжі в альвеолярному просторі та пошкоджені альвеолярні перетинки хворої на пандемічний грип: Е – еритроцити
Fig. 5. Numerous erythrocyte sludges in the alveolar space and damaged alveolar of a patient with pandemic flu: E – erythrocytes

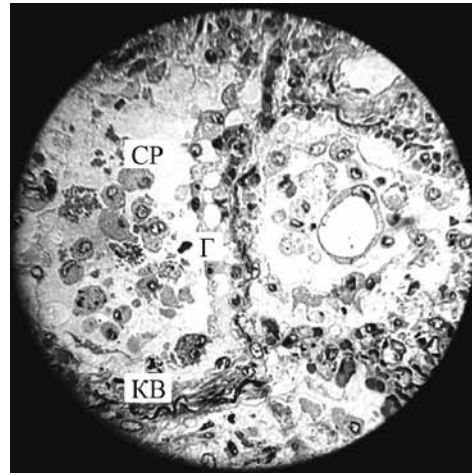


Рис. 6. Пошкоджені альвеолярні перетинки, частково заміщені колагеновими волокнами та гіаліновими мембранами. Серозна рідина та різні клітини з переважанням макрофагів в альвеолярному просторі хворої на пандемічний грип: СР – серозна рідина, КВ – колагенові волокна, Г – гіалінова мембрана
Fig. 6. Damaged alveolar septums, partially replaced by collagen fibers and hyaline membranes. Serous fluid and various cells with a predominance of macrophages in the alveolar space of a patient with pandemic influenza: CP – serous fluid, KB – collagen fibers, Г – hyaline membrane

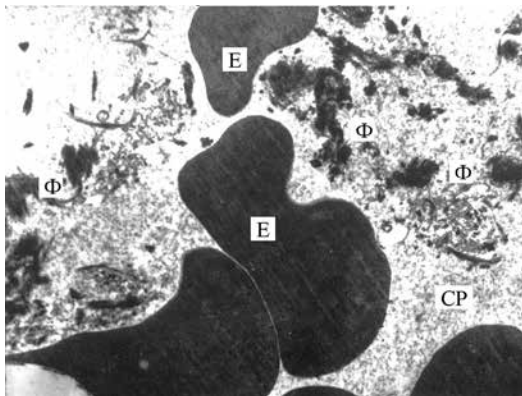


Рис. 7. Серозна рідина, еритроцити та фібрин в альвеолі хворої на пандемічний грип: Ф – фібрин. x 12 тис.
Fig. 7. Serous fluid, erythrocytes and fibrin in the patient's alveolus for pandemic flu: Ф – fibrin. x 12 thousand

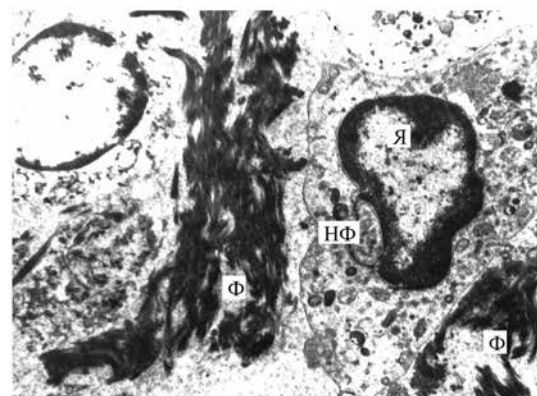


Рис. 8. Нейтрофільний лейкоцит та фібрин в альвеолі хворої на пандемічний грип: НФ – нейтрофільний лейкоцит, x 12 тис.
Fig. 8. Neutrophil leukocyte and fibrin in alveoli for pandemic influenza: НФ – neutrophilic leukocyte, x 12 thousand

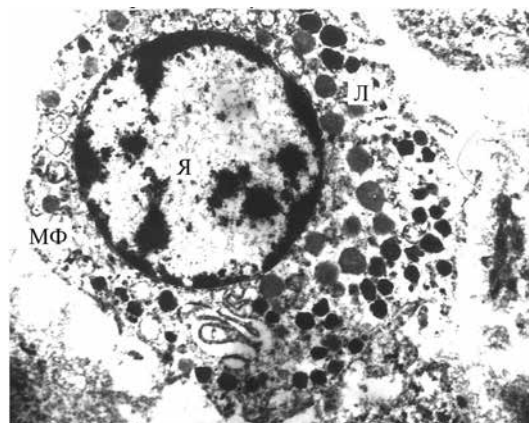


Рис. 9. Макрофаг з численними лізосомами у цитоплазмі в альвеолі хворої на пандемічний грип. x 8 тис.
Fig. 9. Macrophage with numerous lysosomes in the cytoplasm in the alveolus of a patient with pandemic flu. x 8 thousand

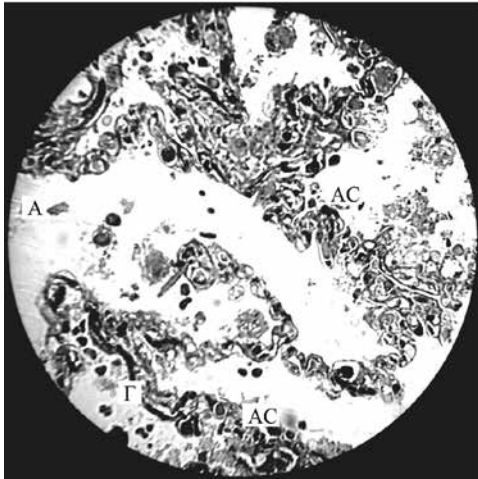


Рис. 10. Зближення пошкоджених альвеолярних стінок хворого на пандемічний грип
Fig. 10. Convergence of the damaged alveolar walls of a patient with pandemic flu

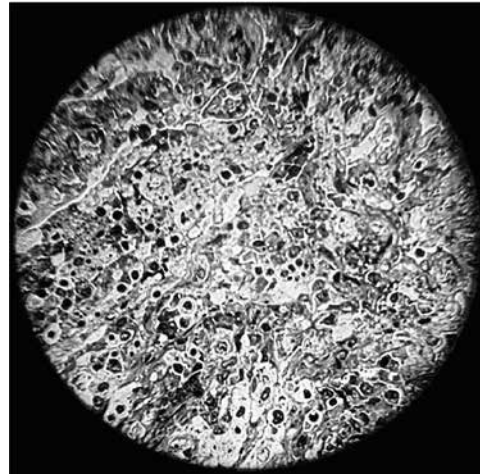


Рис. 11. Поле з компонентів альвеолярних перетинок хворого на пандемічний грип
Fig. 11. Field of components of alveolar septums of a patient with pandemic influenza

Електронномікроскопічно у таких ділянках виявляються капілярні судини, пневмоцити I та II порядку, окремі нейтрофільні лейкоцити (рис. 12–14). Поява останніх може свідчити про початок процесів запалення, результатом чого стає деградація клітинного матеріалу. Це, у свою чергу, залучає до процесів запалення макрофаги, які оточують подібні ділянки та беруть участь у фагоцитозі зруйнованого матеріалу (рис. 15).

Capillary vessels, type I and II pneumocytes, and individual neutrophilic leukocytes are detected electron microscopically in these areas (Figs. 12–14). The emergence of the latter may indicate the beginning of inflammatory processes, the result of which is the degradation of cellular material. This, in turn, involves macrophages, which surround such areas and participate in phagocytosis of destroyed material, in the inflammatory process (Fig. 15).

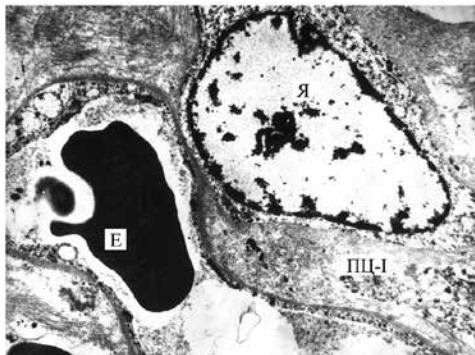


Рис. 12. Капілярна судина та пневмоцит I типу в полі з альвеолярних перетинок хворого на пандемічний грип. x 8 тис.
Fig. 12. Capillary vessel and type I pneumocyte in the field of alveolar septums of a patient with pandemic influenza. x 8 thousand

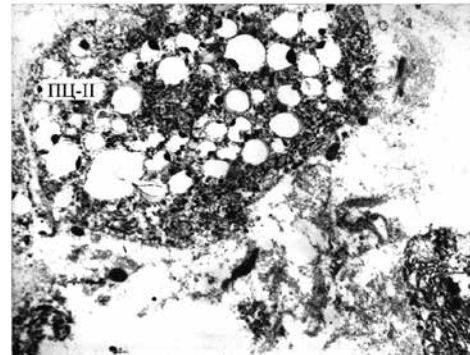


Рис. 13. Пневмоцит II типу у полі з альвеолярних перетинок хворого на пандемічний грип. x 12 тис.
Fig. 13. Type II pneumocyte in the field of alveolar septums of a patient with pandemic influenza. x 12 thousand

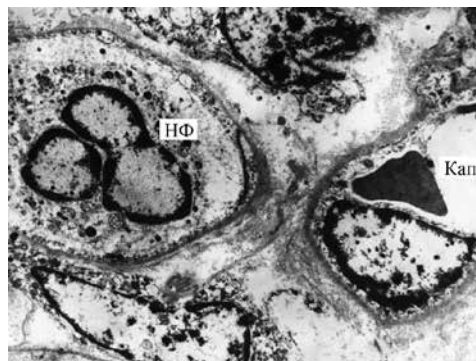


Рис. 14. Капілярна судина та нейтрофільний лейкоцит у полі з альвеолярних перетинок хворого на пандемічний грип. x 8 тис.
Fig. 14. A capillary vessel and a neutrophilic leukocyte in the field of alveolar septums of a patient with pandemic influenza. x 8 thousand

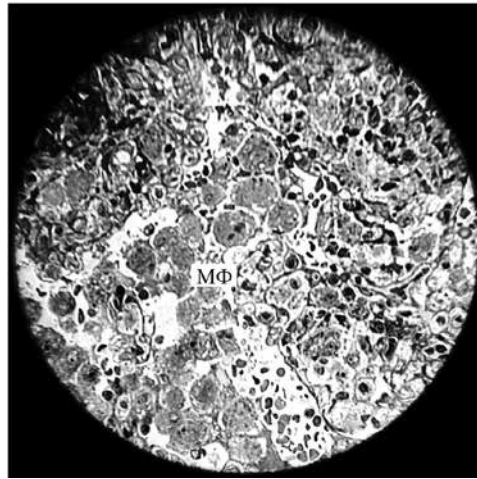


Рис. 15. Численні макрофаги, що оточують ділянку з елементами альвеолярних перетинок хворого на пандемічний грип
Fig. 15. Numerous macrophages surrounding the area with elements of the alveolar septums of a patient with pandemic flu

Наступним етапом запалення є фіброз, на що вказує поява тонких колагенових та еластичних волокон, полів фіброзної тканини (рис. 16, 17) та ділянок грубої сполучної тканини, у яких зрідка виявляється інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами (рис. 18).

The next stage of inflammation is fibrosis, which is indicated by the emergence of thin collagen and elastic fibers, fields of fibrous tissue (Fig. 16, 17) and areas of rough connective tissue, in which infiltration by neutrophilic leukocytes is occasionally detected (Fig. 18).

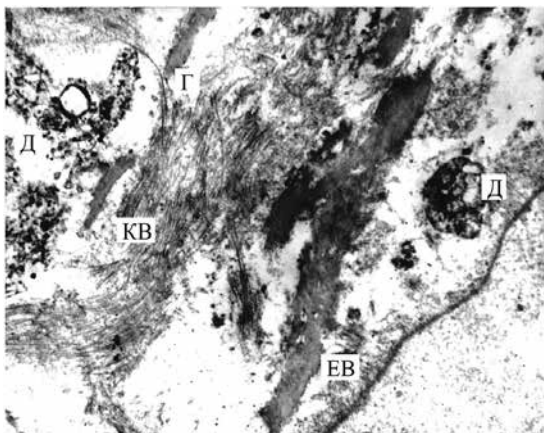


Рис. 16. Колагенові та еластичні волокна серед клітинного детриту хворої на пандемічний грип: Д – клітинний детрит. x12 тис.
Fig. 16. Collagen and elastic fibers among the cellular detritus of a patient with pandemic flu: Д – cellular detritus. x 12 thousand

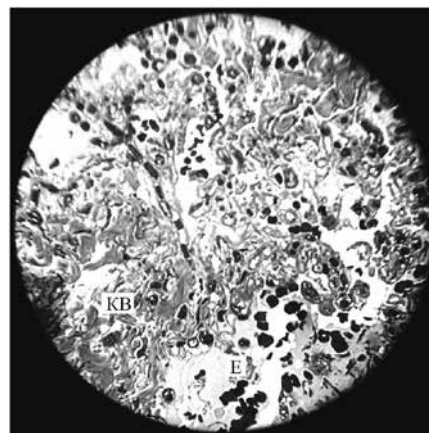


Рис. 17. Колагенові волокна, які заміщують зруйнований ГАБ хворої на пандемічний грип
Fig. 17. Collagen fibers that replace the destroyed GAB of a patient with pandemic flu

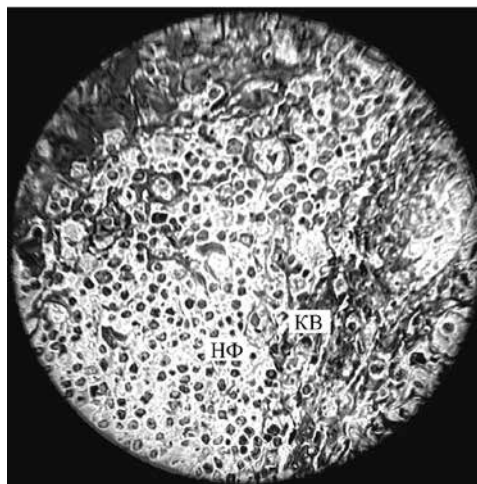


Рис. 18. Інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами ділянки з елементами альвеолярних перетинок хворого на пандемічний грип
Fig. 18. Infiltration by neutrophilic leukocytes of the area with elements of the alveolar septums of a patient with pandemic flu

Таким чином, проведені дослідження показали, що при пандемічному грипі характерним є ураження альвеолярних перетинок легень з формуванням гіалінових мембран, заповнення альвеол серозною рідиною, у якій розташовуються клітини пошкодженої альвеолярної стінки, еритроцити, нейтрофільні лейкоцити, макрофаги та згустки фібрину. Іноді альвеолярні перетинки можуть зберігати свої компоненти, а іноді відбувається заміщення колагеновими волокнами та гіаліновими мембранами. Спостерігається також зближення альвеолярних перетинок і утворення з них великих ділянок. У відповідь на ураження розвиваються процеси запалення, на що вказує наявність груп лейкоцитів та тканинних макрофагів у цих ділянках. Слід відзначити, що у досліджених випадках пандемічного грипу активну роль у запаленні грають макрофаги. Вони накопичуються в альвеолах та патрулюють поля пошкоджених альвеолярних перетинок, відокремлюючи їх від оточуючої тканини, внаслідок чого запалення набуває грануломатозної форми. Наступна фібротизація свідчить про заміщення зруйнованої тканини легень.

Перше, що звертає на себе увагу при вивченні гематоальвеолярного бар'єру хворих на COVID-19, це стан судин у легенях. У 7-ми хворих з 8-ми спостерігається накопичення еритроцитів у судинах та тромбоз судин різного калібру, іноді з аглютинацією еритроцитів, а ще в одному виявляється тільки наявність тромбів у капілярах альвеолярних перетинок (рис. 19, 20). Подібне явище не відзначається в жодному із трьох випадків пандемічного грипу. Статистично було доведено, що частість тромбозу судин у хворих на COVID-19 достовірно вища, ніж у пацієнтів з пандемічним грипом ($P = 0,024$).

Thus, the conducted study showed that the characteristic features of pandemic flu were the damage to the alveolar septa of the lungs with the formation of hyaline membranes and the filling of the alveoli with serous fluid, in which the cells of the damaged alveolar wall, erythrocytes, neutrophilic leukocytes, macrophages and fibrin clots were located. Sometimes the alveolar walls can retain their components, and sometimes they are replaced by collagen fibers and hyaline membranes. Convergence of alveolar septa and the formation of large areas from them is also observed. Inflammatory processes develop in response to damage, as indicated by the presence of groups of leukocytes and tissue macrophages in these areas. It should be noted that in the studied cases of pandemic flu, macrophages play an active role in inflammation. They accumulate in the alveoli and patrol the fields of damaged alveolar septa, separating them from the surrounding tissue, as a result of which the inflammation acquires a granulomatous form. The subsequent fibrotization indicates the replacement of the destroyed lung tissue.

The first thing that draws attention when studying the hematoalveolar barrier of patients with COVID-19 is the state of the vessels in the lungs. In 7 out of 8 patients, the accumulation of erythrocytes in vessels and thrombosis of vessels of various calibers, sometimes with agglutination of erythrocytes, were observed (Fig. 19). In one patient, only the presence of blood clots in the capillaries of the alveolar septa was detected (Fig. 20). A similar phenomenon was not observed in any of 3 cases of pandemic flu. It was statistically proven that the frequency of vascular thrombosis in patients with COVID-19 was significantly higher than in patients with pandemic flu ($P = 0.024$).

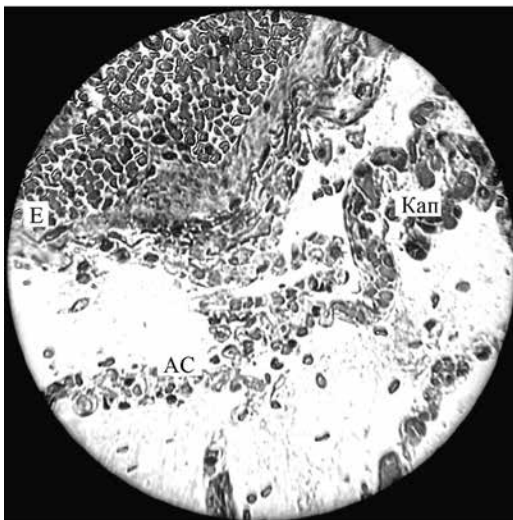


Рис. 19. Безліч еритроцитів та їх слядків у великій судині, тромбоз капілярів та руйнування альвеолярних перетинок хворої на COVID-19

Fig. 19. Many erythrocytes and their sludges in a large vessel, capillary thrombosis and destruction of the alveolar septums of a patient with COVID-19

Особливо демонстративною є наявність капілярів, які щільно заповнені еритроцитами та мають вигляд «кров'яних ковбасок». У двох хворих виявлено великі крововиливи в альвеолярний простір та оточуючу тканину (рис. 21). Очевидно, масивний тромбоз

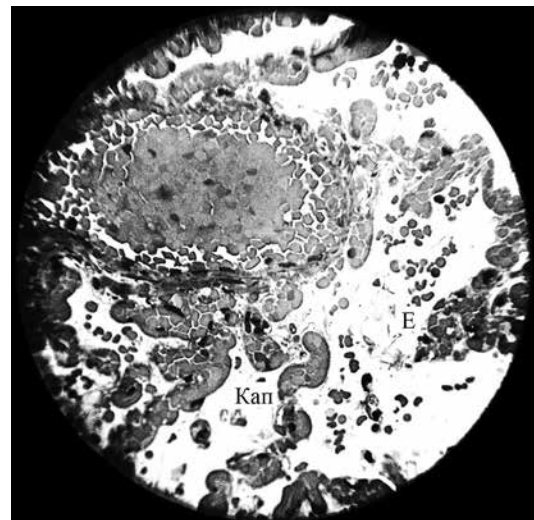


Рис. 20. Тромбоз та аглютинація еритроцитів у великій судині та капілярах альвеолярних перетинок, які загублюють епітеліальний покрив, хворої на COVID-19
Fig. 20. Thrombosis and agglutination of erythrocytes in a large vessel and capillaries of alveolar septums, which destroy the epithelial cover, in a patient with COVID-19

The presence of capillaries that are densely filled with erythrocytes and have the appearance of «blood sausages» is especially demonstrative. Two patients had large hemorrhages in the alveolar space and the surrounding tissue (Fig. 21). Obviously, massive throm-

судин викликає порушення кровообігу в легенях, що, можливо, і стає причиною смерті.

basis of blood vessels causes a violation of blood circulation in the lungs, which may be the cause of death.

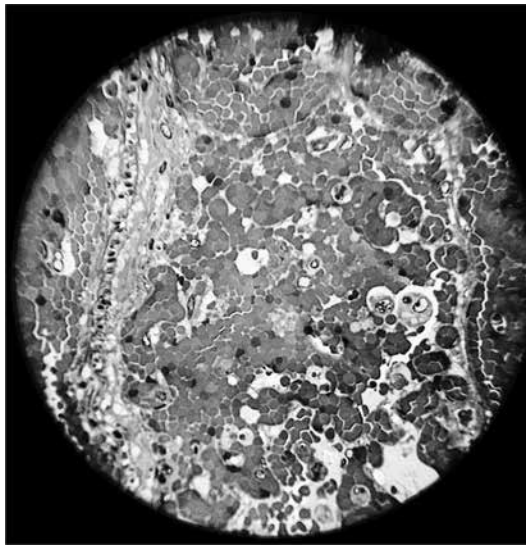


Рис. 21. Крововилив та аглютинація еритроцитів в альвеолярному просторі хворої на COVID-19
Fig. 21. Hemorrhage and agglutination of erythrocytes in the alveolar space of a patient with COVID-19

Причиною подібного явища вважають розвиток при COVID-19 так званого «цитокінового шторму», описаного у численних дослідженнях [23–25]. Відомо, що вивільнення цитокінів з уражених тканин через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи вмикає системну інфламаторну відповідь (системну неспецифічну захисну реакцію гострої фази (РГФ)) [26]. Клінічні аналізи підтверджують наявність цієї реакції COVID-19, на що вказує підвищення концентрації в крові цитокінів, протеїнів гострої фази, таких як С-реактивний білок та фібриноген [26–28]. Однією зі складових РГФ є підвищення згортання крові, про що свідчить зростання таких показників, як D-димер, продукт деградації фібриногену, та різних біомаркерів коагуляції [23].

Іншою характерною рисою дії вірусу COVID-19, як і при пандемічному грипі, є руйнування альвеолярних перетинок та накопичення серозної рідини в альвеолярному просторі (рис. 19). При цьому пошкодження ГАБ дещо інакше, ніж при пандемічному грипі. Іноді альвеолярні стінки розпадаються на окремі елементи з руйнуванням як епітелію, так і ендотелію, а безліч клітинних компонентів зруйнованих альвеолярних стінок опиняються в альвеолах (рис. 22). Частіш за все пневмоцити повністю загублюються, а альвеолярні стінки без епітеліального покрову заміщуються колагеновими або гіаліновими волокнами, до яких кріпляться денудовані капілярні судини з еритроцитарними тромбами (рис. 23), тоді як при грипі А альвеолярний епітелій частково збережений. Це може бути пов'язано з механізмом проникнення вірусу SARS-CoV-2 до альвеолярних клітин, оскільки мішенню для нього є рецептори АПФ-2 на пневмоцитах. Тільки в окремих випадках виявляються одиничні відносно збережені альвеолярні стінки (рис. 24).

У досліджених легенях спостерігаються процеси фіброзу, причому він значно виразніший у найбільш постраждалих ділянках ГАБ. Так, в одному випадку руйнування альвеолярних перетинок супроводжу-

The cause of this phenomenon is considered to be the development of the so-called «cytokine storm» in COVID-19 described in numerous studies [23–25]. It is known that the release of cytokines from the affected tissues stimulates a systemic inflammatory response (the systemic nonspecific protective acute phase reaction (APR)) due to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system [26]. Clinical tests confirm the APR presence in COVID-19, as indicated by an increase of acute phase proteins, such as C-reactive protein and fibrinogen, and cytokines concentration [26–28]. One of the components of this reaction is an increase in blood coagulation. Increased blood coagulation is indicated by an increase in such parameters as D-dimer, a product of fibrinogen degradation, and various biomarkers of coagulation [23].

Another characteristic feature of the effect of the COVID-19 virus, as in pandemic flu, is the destruction of alveolar septa and the accumulation of serous fluid in the alveolar space (Fig. 19). At the same time, the damage to the GAB is somewhat different than in pandemic flu. Sometimes the alveolar walls disintegrate into separate elements with the destruction of both the epithelium and the endothelium, and many cellular components of the destroyed alveolar walls end up in the alveoli (Fig. 22). Most often, pneumocytes are completely lost, and alveolar walls without an epithelial cover are replaced by collagen fibers or hyaline membranes, to which denuded capillary vessels with erythrocyte thrombi are attached, while in influenza A, the alveolar epithelium is partially preserved (Fig. 23). This may be related to the mechanism of penetration of the SARS-CoV-2 virus into alveolar cells, since its target is ACE-2 receptors on pneumocytes. Single alveolar walls are preserved in few cases only (Fig. 24).

Fibrosis processes are observed in the examined lungs, and it is much more pronounced in the most affected areas of the GAB. Thus, in one case, the destruction of the alveolar septa is even accompanied

ється навіть появою в альвеолах безструктурних сполучнотканинних мас (рис. 22).

by the emergence of structureless connective tissue masses in the alveoli (Fig. 22).

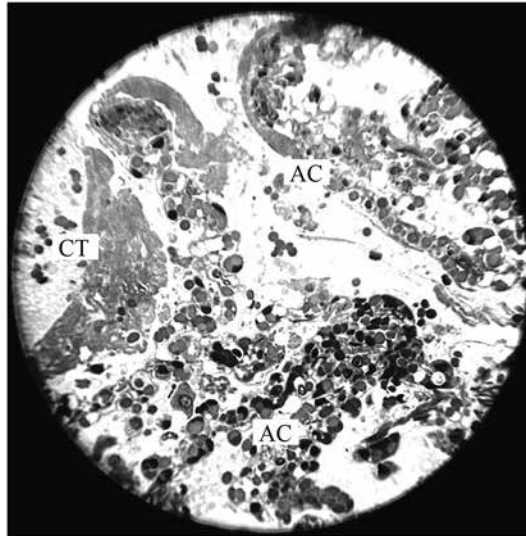


Рис. 22. Зруйновані альвеолярні стінки легені та безструктурні сполучнотканинні маси в альвеолі хворого на COVID-19
Fig. 22. Destroyed alveolar walls of the lung and structureless connective tissue masses in the alveoli of a patient with COVID-19

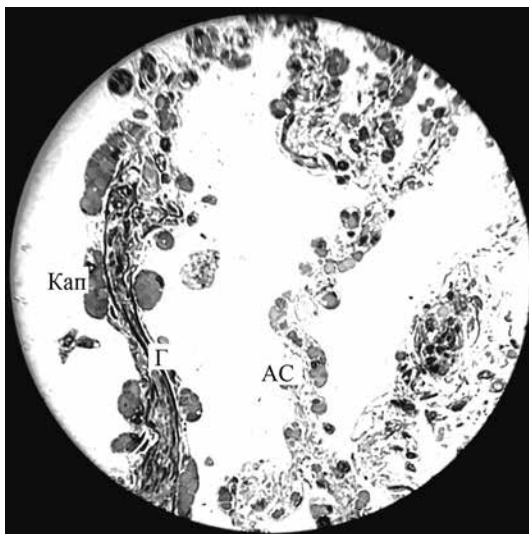


Рис. 23. Альвеолярна перетинка з повною відсутністю пневмоцитів у хворої на COVID-19. Капілярні судини у вигляді «кров'яних ковбасок», приєднані до гіалінових мембран. Поряд зруйновані альвеолярні перетинки
Fig. 23. Alveolar septum with a complete absence of pneumocytes of a patient with COVID-19. Capillary vessels in the form of «blood sausages» attached to hyaline membranes. Nearby are destroyed alveolar membranes

Слід також зазначити, що процеси тромбозу та руйнування альвеолярних перетинок у групі померлих від COVID-19, були одними з виразніших уражень серед інших хворих. Так, характерним для них є аглютинація еритроцитів у судинах, накопичення еритроцитів у альвеолярному просторі та повне руйнування альвеолярних перетинок, від яких залишаються лише капіляри, заповнені затиснутими в них еритроцитами (рис. 20). Крім того у досліджених випадках не виявляються характерні для дифузного альвеолярного пошкодження гіалінові мембрани, можливо, внаслідок повного руйнування альвеолярних перети-

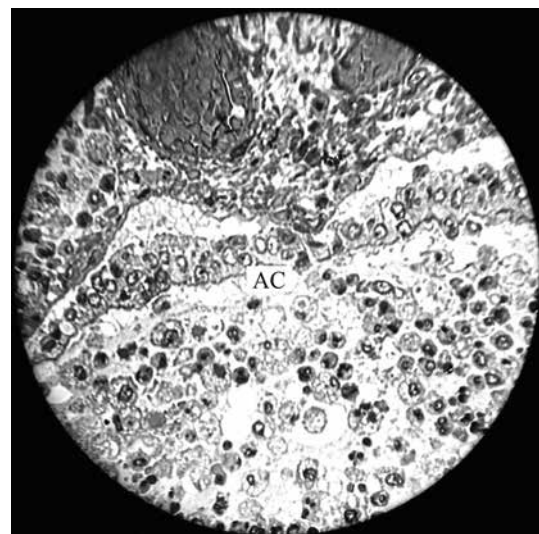


Рис. 24. Альвеолярна перетинка, яка зберігає пневмоцити у своєму складі та альвеола, заповнена різними клітинами, у хворого на COVID-19. У сполучній тканині дві судини з еритроцитарними тромбами
Fig. 24. The alveolar wall, which preserves pneumocytes in its composition, and the alveolus, filled with various cells, of a patient with COVID-19. In the connective tissue, there are 2 vessels with erythrocyte thrombi

It should also be mentioned that the processes of thrombosis and destruction of alveolar walls in the group of those who died from COVID-19 were one of the most pronounced lesions among other patients. Thus, they are characterized by agglutination of erythrocytes in vessels, accumulation of erythrocytes in the alveolar space and complete destruction of alveolar septa, leaving only capillaries filled with erythrocytes trapped in them (Fig. 20). In addition, the hyaline membranes, which are characteristic of diffuse alveolar damage, are not found in the studied cases, possibly due to the complete destruction of the alveolar walls

нок з інтерстицієм включно, компоненти якого беруть участь в утворенні цих структур.

Проведені дослідження показали, що фатальні наслідки COVID-19 пов'язані з двома головними механізмами ураження, один з яких полягає у руйнівній дії вірусу на епітеліальні та ендотеліальні клітини-носії його специфічних мішеней (АПФ-2). Завдяки цьому відбувається реплікація вірусу та загибель клітини-хазяїна. Іншим механізмом є розвиток системної реакції дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, що власно і призводить до мультиорганного ураження та смерті.

Реконструкція обставин, які передували смерті від COVID-19, дозволяє зробити висновки, стосовно заходів, які потрібно проводити після встановлення діагнозу на вірус SARS-CoV-2. Важливішим при цьому є діагностика тяжкості захворювання, для чого придатними є як радіологічні дослідження, так і комплекс лабораторних методів, зокрема визначення рівня цитокінів, реактантів гострої фази, D-димеру. Терапевтичні заходи повинні бути спрямовані на знищення вірусу, блокаду мішеней його доступу до клітин-хазяїв та переривання процесу реплікації вірусу, пригнічування прозапальних цитокінів, розриву ланцюга реакції уродженого імунітету, застосування антикоагуляційних препаратів тощо.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження показали, що у хворих на пандемічний грип А, спостерігається виражене ураження альвеолярного відділу легень з високим рівнем нейтрофільної та макрофагальної інвазії.

Механізми патогенезу COVID-19 полягають, по-перше, у безпосередній руйнівній дії вірусу на епітеліальні клітини гематоальвеолярного бар'єру і, по-друге, у стимуляції системної реакції внутрішньосудинного згортання крові.

Показано, що для онкологічних хворих, в анамнезі яких було проведення хіміотерапії, процеси тромбозу та руйнування альвеолярних перетинків при COVID-19 були виразнішими, ніж у інших хворих.

Одержані результати свідчать, що фатальні наслідки COVID-19, очевидно, можна попередити, якщо своєчасно застосовувати терапевтичні заходи, спрямовані на знищення вірусу, блокування мішеней для його проникнення до клітин, застосування інгібіторів цитокінів, розриву ланцюга внутрішньосудинного згортання крові за допомогою антикоагулянтів тощо, керуючись при цьому результатами лабораторних аналізів для діагностики тяжкості інфекції.

including the interstitium, the components of which participate in the formation of these structures.

The conducted studies showed that the fatal consequences of COVID-19 were associated with two main mechanisms of damage, one of which was the destructive effect of the virus on the epithelial and endothelial cells that carried its specific targets (ACE-2). Due to this, the replication of the virus and the death of the host cell occurred. Another mechanism was the development of a systemic reaction of disseminated intravascular coagulation, which itself led to multiorgan damage and death. The reconstruction of the circumstances that preceded the death from COVID-19 allows us to draw a number of conclusions regarding the measures that should be taken after establishing a diagnosis of the SARS-CoV-2 virus. The diagnosis of the severity of the disease is more important. Both radiological studies and a set of laboratory methods, including determination of the level of cytokines, acute phase reactants, and D-dimer can be used to establish a diagnosis. Therapeutic measures should be aimed at destroying the virus, blocking the targets of its access to host cells and interrupting the process of viral replication, suppressing pro-inflammatory cytokines, breaking the chain of innate immunity reactions, using anticoagulant drugs, etc.

CONCLUSIONS

The conducted studies showed that patients with pandemic influenza A had a pronounced lesion of the alveolar part of the lungs with a high level of neutrophilic and macrophage invasion.

The mechanisms of the pathogenesis of COVID-19 are the direct destructive effect of the virus on the epithelial cells of the hematoalveolar barrier, which obviously leads to the release of inflammatory cytokines that stimulate the systemic reaction of intravascular coagulation.

It has been established that for oncology patients with a history of chemotherapy, the processes of thrombosis and destruction of alveolar walls during COVID-19 were one of the most pronounced lesions among the patients.

The obtained results suggest that the fatal consequences of COVID-19 can obviously be prevented if therapeutic measures aimed at destroying the virus, blocking the targets for its penetration into cells, breaking the chain of intravascular blood coagulation with the use of corticosteroids, anticoagulants, cytokine inhibitors, etc. are taken immediately after receiving a positive diagnosis for COVID-19 and carrying out a set of laboratory tests to assess the severity of the disease.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Roychoudhury S., Das A., Sengupta P., Dutta S., Roychoudhury S., Kolesarova A., Hleba L., Massanyi P., Slama P. Viral pandemics of XXI century. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*. 2021; Vol. 10(4). P. 711–716. DOI: <https://doi.org/10.15414/jmbfs.2021.10.4.711-716>
2. Butola L.K., Ambad R., Kute P.K. The pandemic of XXI century – COVID-19. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2020. Vol. 9(39). P. 2913–2918. DOI: <https://doi.org/10.14260/jemds/2020/637>
3. Luo J., Zhang Z., Zhao S., Gao R. A Comparison of Etiology, Pathogenesis, Vaccinal and Antiviral Drug Development between Influenza and COVID-19. *International journal of molecular sciences*. 2023. № 24(7). 6369 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24076369>

REFERENCES

1. Roychoudhury S., Das A., Sengupta P., Dutta S., Roychoudhury S., Kolesarova A., Hleba L., Massanyi P., Slama P. Viral pandemics of XXI century. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*. 2021;10(4):711–6. DOI: <https://doi.org/10.15414/jmbfs.2021.10.4.711-716>
2. Butola LK, Ambad R, Kute PK. The pandemic of XXI century – COVID-19. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2020;9(39):2913–8. DOI: <https://doi.org/10.14260/jemds/2020/637>
3. Luo J, Zhang Z, Zhao S, Gao R. A Comparison of Etiology, Pathogenesis, Vaccinal and Antiviral Drug Development between Influenza and COVID-19. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(7):6369. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24076369>

- Jiang C., Yao X., Zhao Y., Wu J., Huang P., Pan C., Liu S., Pan C. Comparative review of respiratory diseases caused by coronaviruses and influenza A viruses during epidemic season. *Microbes and Infection*. 2020. № 22(6–7). P. 236–244. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.005>
- Nakajima N., Sato Y., Katano H., Hasegawa H., Kumasaka T., Hata S. et al. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. *Modern Pathology*. 2012. № 25. P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.1>
- Takano A.M. Pulmonary pathology of infection by SARS-CoV-2, what we have learnt through post-mortem studies and pathophysiological considerations. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2021. № 30(2). P. 152–158. DOI: <https://doi.org/10.1177/2010105820960495>
- Huang W.J., Tang X.X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *Journal of Translational Medicine*. 2021. Vol. 19. 496 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03159-9>
- Kamp J.C., Neubert L., Ackermann M., Stark H., Werlein C., Fuge J. et al. Time-Dependent Molecular Motifs of Pulmonary Fibrogenesis in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. № 23. 1583 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031583>
- Kindrativ E.O., Васильк В.М., Мацькевич В.М., Костюк В.М., Семченко В.А., Воронич В.О. Ретроспективний аналіз летальних випадків коронавірусної хвороби. *Фізіологічний журнал*. 2021. Т. 67, № 4. С. 76–85.
- Polidoro R.B., Hagan R.S., de Santis Santiago R., Schmidt N.W. Overview: Systemic Inflammatory Response Derived From Lung Injury Caused by SARS-CoV-2 Infection Explains Severe Outcomes in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. 1626 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.0162>
- Wichmann D., Sperhake J.-P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020. № 173(4). P. 268–277. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Zhou X., Cheng X., Luo L., Zhu Y., Lin W., Ming Z., Chen W., Hu Y. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2021. Vol. 201. P. 23–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.02.010>
- Малий В.П., Асоян І.М., Сай І.В., Андрусевич І.В. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 3(101). С. 73–83. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11555>
- Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. PulmonaryVascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020. № 383(2). P. 120–128. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Xu S., Ilyas I., Weng J. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2023. № 44. P. 695–709. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>
- Jonigk D., Werlein C., Acker T., Aepfelbacher M., Amann K. U., Baretton G., Barth P., Bohle R. M. et al. Organ manifestations of COVID 19: what have we learned so far (not only) from autopsies? *Virchows Archiv*. 2022. № 481. P. 139–159. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03319-2>
- Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G.D., da Silva L.F.F., Schout D., Galas F.R.B.G., Alves V.A.F., Malheiros D.M.A.C. et al. Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010. № 181. P. 72–79. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1420OC>
- Eslamifard Z., Behzadifard M., Soleimani M., Behzadifard S. Coagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection: overexpression tissue factor. *Thrombosis Journal*. 2020. № 18. 38 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00250-x>
- Choreño-Parra J.A., Jiménez-Álvarez L.A., Cruz-Lagunas A. et al. Clinical and Immunological Factors That Distinguish COVID-19 From Pandemic Influenza A(H1N1). *Frontiers in Immunology*. 2021. № 12. 593595 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.593595>
- Azevedo M.L.V., Zanchettin A.C., Vaz de Paula C.B., Motta Júnior J.D.S., Malaquias M.A.S., Raboni S.M. Lung Neutrophilic Recruitment and IL-8/IL-17A Tissue Expression in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021. № 12. 656350 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656350>
- Borgonovo F., Lovaglio P.G., Mariani C., Berta P., Cossu M.V., Rizzardini V., Vittadini G., Capetti A.F. Analysis and clinical determinants of post-COVID-19 syndrome in the Lombardy region: evidence from a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2024. № 14. e075185 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075185>
- Harris J.R., Richwood D., Hames B.D. Electron microscopy in biology in the practical approach series. New York, US: Oxford University Press. 1991. 308 p.
- Ikwaki N., Rao K.-S., Archibold A.D., Iwasaki M., Senthilkumar R., Preethy S., Katoh S., Abraham S.J.K. Coagulopathy associated with COVID-19 – Perspectives & Preventive strategies using a biological response modifier Glucan. *Thrombosis Journal*. 2020. Vol. 18. 27 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00239-6>
- Jiang C, Yao X, Zhao Y, Wu J, Huang P, Pan C, Liu S, Pan C. Comparative review of respiratory diseases caused by coronaviruses and influenza A viruses during epidemic season. *Microbes and Infection*. 2020;22(6–7):236–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.005>
- Nakajima N, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Kumasaka T, Hata S et al. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. *Modern Pathology*. 2012;25:1–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.1>
- Takano AM. Pulmonary pathology of infection by SARS-CoV-2, what we have learnt through post-mortem studies and pathophysiological considerations. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2021;30(2):152–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/2010105820960495>
- Huang AWJ, Tang XX. Virus infection induced pulmonary fibrosis. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19:496. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03159-9>
- Kamp JC, Neubert L, Ackermann M, Stark H, Werlein C, Fuge J et al. Time-Dependent Molecular Motifs of Pulmonary Fibrogenesis in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:1583. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031583>
- Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, Voronych VO. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Physiological journal*. 2021;67(4):76–85. (In Ukrainian).
- Polidoro RB, Hagan RS, de Santis Santiago R, Schmidt NW. Overview: Systemic Inflammatory Response Derived From Lung Injury Caused by SARS-CoV-2 Infection Explains Severe Outcomes in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1626. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.0162>
- Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020;15. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Zhou X, Cheng X, Luo L, Zhu Y, Lin W, Ming Z, Chen W, Hu Y. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2021;201:23–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.02.010>
- Maly VP, Asoyan IM, Sai IV, Andrusovych IV. Pathogenesis of coronavirus infection COVID-19. *Infectious diseases*. 2020;3(101):73–83. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11555>
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F. PulmonaryVascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120–8. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Xu S, Ilyas I, Weng J. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2023;44:695–709. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>
- Jonigk D, Werlein C, Acker T, Aepfelbacher M, Amann KU, Baretton G, Barth P, Bohle RM et al. Organ manifestations of COVID 19: what have we learned so far (not only) from autopsies? *Virchows Archiv*. 2022;481:139–59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03319-2>
- Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LFF, Schout D, Galas FRBG, Alves VAF, Malheiros DMAC et al. Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181:72–9. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1420OC>
- Eslamifard Z, Behzadifard M, Soleimani M, Behzadifard S. Coagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection: overexpression tissue factor. *Thrombosis Journal*. 2020;18:38 DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00250-x>
- Choreño-Parra JA, Jiménez-Álvarez LA, Cruz-Lagunas A et al. Clinical and Immunological Factors That Distinguish COVID-19 From Pandemic Influenza A(H1N1). *Frontiers in Immunology*. 2021;12:593595. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.593595>
- Azevedo MLV, Zanchettin AC, Vaz de Paula CB, Motta Júnio JDS, Malaquias MAS, Raboni SM. Lung Neutrophilic Recruitment and IL-8/IL-17A Tissue Expression in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:656350. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656350>
- Borgonovo F, Lovaglio PG, Mariani C, Berta P, Cossu MV, Rizzardini V, Vittadini G, Capetti A. F. Analysis and clinical determinants of post-COVID-19 syndrome in the Lombardy region: evidence from a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2024;14:e075185. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075185>
- Harris JR, Richwood D, Hames BD. Electron microscopy in biology in the practical approach series. New York, US: Oxford University Press. 1991;308.
- Ikwaki N, Rao K-S, Archibold AD, Iwasaki M, Senthilkumar R, Preethy S, Katoh S, Abraham SJK. Coagulopathy associated with COVID-19 – Perspectives & Preventive strategies using a biological response modifier Glucan. *Thrombosis Journal*. 2020;18:27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00239-6>

24. Yang L., Xie X., Tu Z., Fu J., Xu D., Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021. № 6. 255 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00679-0>
25. Ahmad F., Kannan M., Ansari A.W. Role of SARS-CoV-2-induced cytokines and growth factors in coagulopathy and thromboembolism. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2022. № 63 P. 58–68.
26. Mantovani A., Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *The New England Journal of Medicine*. 2023. № 388. P. 439–452. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2206346>
27. Ramadori G.P. SARS-CoV-2-Infection (COVID-19): Clinical Course, Viral Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Cause(s) of Death. *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*. 2022. № 10(4). DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci10040058>
28. Cut T.G., Ciocan V., Novacescu D., Voicu A., Marinescu A.R., Lazureanu V.E., Muresan C.O., Enache A., Dumache R. Autopsy Findings and Inflammatory Markers in SARS-CoV-2: A Single-Center Experience. *International Journal of General Medicine*. 2022. № 15. P. 8743–8753.
24. Yang L., Xie X., Tu1 Z., Fu J., Xu D., Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6:255. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00679-0>
25. Ahmad F, Kannan M, Ansari AW. Role of SARS-CoV-2-induced cytokines and growth factors in coagulopathy and thromboembolism. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2022;63:58–68.
26. Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *The New England Journal of Medicine*. 2023; 388:439–52. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2206346>
27. Ramadori GP. SARS-CoV-2-Infection (COVID-19): Clinical Course, Viral Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Cause(s) of Death. *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*. 2022;10(4):58. DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci10040058>
28. Cut TG, Ciocan V, Novacescu D, Voicu A, Marinescu AR, Lazureanu VE, Muresan CO, Enache A, Dumache R. Autopsy Findings and Inflammatory Markers in SARS-CoV-2: A Single-Center Experience. *International Journal of General Medicine*. 2022;5:8743–53.

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальше вивчення дії вірусів SARS-CoV-2 та A(H1N1) pdm09 шляхом дослідження ультраструктури гематоальвеолярного відділу легень онкологічних хворих, що дозволить встановити механізми ураження та розробити заходи запобігання розвитку фатальних наслідків.

Further research on the effect of SARS-CoV-2 and A(H1N1) pdm09 viruses by studying the ultrastructure of the hematoalveolar barrier of oncological patients is important. It will allow mechanisms of lesion to be established and the measures of prevention of development of fatal consequences to be developed.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

The authors of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Лукашова Ольга Петрівна – кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
моб.: +38 (050) 780-63-90

Lukashova Olha Petrivna – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Radiation Oncology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
tel.: +38 (050) 780-63-90

Внесок автора: проведення морфологічного та електронномікроскопічного дослідження, аналіз результатів, написання статті.

Author's contribution: conducting morphological and electron microscopic research, analyzing results, writing the article.

Граділь Григорій Іванович – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: gradilgrigory@gmail.com
моб. +38 (066) 550-56-92

Hradil Hrygorii Ivanovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: gradilgrigory@gmail.com
tel.: +38 (066) 550-56-92

Внесок автора: аналіз даних історій хвороби пацієнтів, набір матеріалу для морфологічних досліджень.

Author's contribution: data analysis of patients' case histories, collection of material for morphological studies.

Старенький Віктор Петрович – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник групи променевої терапії відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
моб.: +38 (067) 578-21-47

Внесок автора: загальне керівництво проведенням дослідження, розробка концепції дослідження.

Насонова Алла Миколаївна – кандидат медичних наук, лікар-онколог, завідувачка відділення клінічної онкології та гематології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: nasonaln@gmail.com
моб.: +38 (095) 042-52-19

Внесок автора: підбір пацієнтів за темою роботи, збір, обробка інформації.

Закрутко Анна Олександрівна – аспірант кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: zakrutko.anna@gmail.com
моб.: +38 (050) 609-29-54

Внесок автора: підбір літературних джерел.

Тесленко Ірина Миколаївна – лаборант вищої категорії лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: szanjat@gmail.com
моб.: +38 (050) 302-73-81

Внесок автора: обробка біологічного матеріалу для морфологічного та електронномікроскопічного дослідження, отримання морфологічних та електронномікроскопічних зображень, участь у написанні статті.

Starenkiy Viktor Petrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Radiation Therapy Group of the Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhorii Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; Head of the Department of Radiology and Radiation Medicine of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
tel.: +38 (067) 578-21-47

Author's contribution: general management of the study, development of the study concept.

Nasonova Alla Mykolaivna – Candidate of Medical Sciences, Clinical Oncologist, Head of the Department of Clinical Oncology and Hematology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhorii Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: nasonaln@gmail.com
tel.: +38 (095) 042-52-19

Author's contribution: selecting patients according to the topic of the study, collecting and processing information.

Zakrutko Anna Oleksandrivna – Postgraduate Student of the Department of Radiology and Radiation Medicine of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: zakrutko.anna@gmail.com
tel.: +38 (050) 609-29-54

Author's contribution: literature sourcing.

Teslenko Iryna Mykolaivna – Laboratory technician of the highest category of the Laboratory of Radiation Oncology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhorii Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: szanjat@gmail.com
tel.: +38 (050) 302-73-81

Author's contribution: processing of biological material for morphological and electron microscopic research, acquisition of morphological and electron microscopic images, writing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
28.02.2024

Отримано після рецензування
Received after review
24.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
11.06.2024

Опубліковано
Published
18.06.2024