

**Висновок:** Максимальна вираженість експресії MMP-9 визначається в перифокальних ділянках інфаркту мозку з першої доби хвороби та залишається високою до 7 доби. Ремоделінг структур позаклітинного матриксу в гострому періоді інфаркту мозку призводить до підвищеної проникності судин і виходом в периваскулярний простір моноцитів, лейкоцитів, макрофагів, фібробластів, які є основним джерелом MMP-9. Відповідно до цього зростає щільність і розгалуженість мікросудин. Надалі рівень MMP-9 знижується, що ймовірно відповідає процесам зниженого метаболізму і кровопостачання ділянок організації інфаркту мозку на стадії формування постінфарктної кісти.

**Ключові слова:** інфаркт мозку, матриксна металопротеїназа-9, площа експресії.

## РОЛЬ РІВНІВ ОЛЬФАКТОРНОЇ СИСТЕМИ У РОЗВИТКУ НЮХОВИХ РОЗЛАДІВ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБИ 2019: МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ АСПЕКТИ

*Шпонька І.С., Усова О.М.*

*Кафедра патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології*

*Завідувач кафедри: д.мед.н. Пославська О.В.*

*Дніпровський державний медичний університет м. Дніпро, Україна*

**Вступ:** Сьогодні розвиток ольфакторної дисфункції різної етіології є актуальною проблемою для значної частини людства, так за результатами вже проведених досліджень, вона охоплює близько 19% дорослого населення [Ajmani G.S., Williams F.M.K.]. Основними факторами ризику розвитку ольфакторних порушень вважаються літній вік, чоловіча стать, травми голови, вплив токсичних речовин та інфекційні хвороби верхніх дихальних шляхів [Palmquist E.]. Клінічний перебіг коронавірусної хвороби 2019, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, досі відзначається переважним ураженням органів респіраторної системи, тому розлади нюхового сприйняття залишаються загальною ознакою даної хвороби та одним з первинних симптомів у більш ніж 25% хворих, але з часом цей показник сягає 75% [Tong J.Y., Xudakis M.S., Yan C.H.]. Зазвичай цей стан є тимчасовим, проте у деяких пацієнтів відмічається стійкий розлад нюху, тому важливим є не лише визначення морфологічних змін у якості основи виникнення ольфакторних розладів, а й встановлення ролі анамнестичних особливостей у ступені вираженості та тривалості цих розладів.

Структура ольфакторної системи є багатоступеневою [Bilinska K., Chen C.R., Meinhardt J.], тому можна припустити існування декількох гіпотез розвитку ольфакторних розладів: дисфункція та пошкодження ольфакторних рецепторних клітин, зруйнування суспендулярних клітин або ж патологічні зміни у клітинах ольфакторних цибулин і ольфакторної кори головного мозку.

**Метою** даної наукової роботи є встановлення морфологічних та імуногістохімічних особливостей різних рівнів ольфакторної системи хворих на коронавірусну хворобу 2019 для кращого розуміння механізмів розвитку нюхових розладів при інфікуванні коронавірусом SARS-CoV-2, а також зіставлення наявних фонових патологічних змін структур системи з анамнестичними даними для з'ясування вираженості таких розладів залежно від наявності певних обтяжливих чинників.

**Матеріали й методи:** У даній науковій роботі проведено ретроспективний аналіз аутопсійного матеріалу, а саме слизової оболонки верхніх відділів носової порожнини (ольфакторного епітелію) та ольфакторних цибулин, отриманих у 20 померлих (8 жінок та 12 чоловіків) віком від 53 до 86 років з діагнозом «Коронавірусна хвороба 2019», підтвердженим лабораторно (якісне виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (RT) з детекцією таргетних генів N, E, RdRP за допомогою флуоресцентної мітки) та ольфакторними розладами різного ступеня в анамнезі. Для морфологічного дослідження зразки слизової оболонки фіксували у 10% нейтральному забуферованому формаліні, зневоднювали та занурювали у парафін. З отриманих парафінових блоків з

тканиною було зроблено тонкі зрізи товщиною 4 мкм. Далі, після депарафінізації та регідратації, зрізи фарбували стандартно гематоксилином та еозином та з використанням імуногістохімічного методу згідно з протоколами ThermoScientific (США) з антитілами до нейроспецифічного бета-III тубуліну (клон TuJ-1) та протоколами RnDsystems з антитілами до ольфакторного маркерного протеїну (ОМР) і ангіотензин-перетворюючого ензиму (АСЕ-2). Цифрові фотографії були отримані за допомогою кольорової камери ZEISS AxioCam 512 під мікроскопом Axio Imager.A2 (збільшення  $\times 100/200/400$ ). Статистичний аналіз та графічна презентація результатів дослідження виконувалися з використанням пакета комп'ютерної програми Microsoft Excel 2016.

**Результати:** Середній вік хворих складав  $72,2 \pm 9,04$  роки. За результатами морфологічного дослідження зрізів ольфакторної ділянки слизової оболонки носової порожнини та ольфакторних цибулин було виявлено загальні риси, притаманні будь-якій гострій респіраторній вірусній інфекції (виражена інфільтрація слизової оболонки та підслизового шару мононуклеарними клітинами, розширення та повнокров'я кровоносних судин, потовщення підслизового шару внаслідок набряку, вогнищевої десквамації епітелію), але зрізи ольфакторної слизової оболонки 6 померлих (середній вік –  $78,5 \pm 3,94$  років) демонстрували прояви попередньої реструктуризації цієї ділянки, а саме склеротичні, атрофічні зміни, подекуди – гіперплазію залозистого компонента та метаплазію ольфакторного епітелію у багатошаровий плоский. Кількість ОМР-позитивних клітин у зрізах ольфакторного епітелію без ознак реструктуризації у середньому складала 43,5 у полі зору при збільшенні  $200 \times$  (16,00-59,00), TuJ-1-позитивних клітин – 44,5 (17,00-61,00), АСЕ-2-позитивних клітин – 37 (14,00-55,00). У зразках ольфакторного епітелію з ознаками реструктуризації кількість ОМР-позитивних клітин була значно меншою (тест Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ), тобто з частково позитивною експресією рецепторів до ольфакторного маркерного протеїну (ОМР) (18 (12,00-25,00) клітин у полі зору при збільшенні  $200 \times$ ), нейроспецифічного бета-III тубуліну (клон TuJ-1) – 17,5 (14,00-24,00) клітин на тлі більш слабкої, у порівнянні з попередньою групою (тест Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ), експресії рецепторів до ангіотензин-перетворюючого ензиму (АСЕ-2) – 14 (9,00-18,00) клітини. У зрізах ольфакторних цибулин виявлена слабка (тест Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ) експресія рецепторів до ангіотензин-перетворюючого ензиму (АСЕ-2) – 26,78 клітин (15,00-39,00) у полі зору при збільшенні  $200 \times$  на відміну від контрольних зрізів (100,56 клітин (94,00-107,00)).

**Висновки:** Отримані дані вказують як на пряме ураження ольфакторних рецепторних клітин під впливом вірусу SARS-CoV-2 унаслідок їх поверхневого розташування з наступним порушенням передавання нюхового імпульсу до структур центральної нервової системи, так і про пошкодження субтентакулярних клітин ольфакторного епітелію, яке може стати причиною і порушення секреції одорант-зв'язувальних протеїнів та відсутності зв'язування одорантів з ольфакторними рецепторними клітинами, і вторинного пошкодження ольфакторних рецепторних клітин. У більшості випадків ольфакторні розлади є оборотними, що свідчить на користь ураження саме клітин ольфакторної слизової оболонки носової порожнини.

Проте переважна кількість гострих респіраторних вірусних інфекцій супроводжується інтенсивним набряком слизової оболонки носової порожнини з гіперфункцією слизових залоз, тому неможливо виключити порушення зв'язування одорантів з ольфакторними рецепторними клітинами у якості однієї з можливих причин. Також ураження нейронів ольфакторних цибулин може бути ще однією ланкою у патогенезі виникнення нюхової дисфункції, в цьому випадку – більш тривалі та з виникненням спотворення ольфакторного сприйняття.

**Ключові слова:** odorants, olfaction, olfactory epithelium, coronavirus disease 2019 (COVID-19), coronavirus infection, SARS-CoV-2, одоранти, нюх, ольфакторний епітелій, коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), коронавірусна інфекція, SARS-CoV-2.