

ДИНАМІКА ВМІСТУ ФІБРИНОГЕНУ ТА ПРОДУКТІВ ДЕГРАДАЦІЇ ФІБРИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ ЛЕГЕНЕВОМУ УШКОДЖЕННІ

Зяблицев Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2671-2343>

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

denis898@gmail.com

Актуальність. Патологічні зміни, що відбуваються при гострому запальному легеневому ушкодженні (ГЗЛУ), включають пошкодження альвеолярного епітелію, ендотелію капілярів, легеневих макрофагів та фібробластів. Фундаментальна роль у запальній та імунній відповіді належить фібриногену і фібрину, надмірне відкладання якого лежить в основі гіперкоагуляції, а з часом і розвитку фіброзу.

Ціль: визначити динаміку вмісту фібриногену та продуктів деградації фібрину (ПДФ) у легеневій тканині при ГЗЛУ на прикладі експериментальної ексудативно-геморагічної пневмонії з фіброзом.

Матеріали та методи. ГЗЛУ моделювали у щурів-самців лінії Wistar масою 190-220 г (n=47) шляхом введення стороннього тіла та розчину ліпополісахариду в трахею. Тварин виводили з експерименту на 1, 3, 5, 7, 14 і 21 добу спостереження. Вміст фібриногену і ПДФ у лізатах тканини визначали методом імуноблоттингу. Для статистичного аналізу здійснювали програмне забезпечення Statistica 10 («StatSoft, Inc.», США).

Результати. В динаміці розвитку ГЗЛУ у легеневій тканині спостерігалось накопичення фібриногену, що було статистично значущим на 1-у, 3-ю і 14-у добу. У подальшому на стадіях проліферації та фіброзу вміст фібриногену відновлювався. Вміст ПДФ у легеневій тканині статистично значуще збільшувався у порівнянні з контролем з максимумом на 5-у добу. Кореляційний аналіз Спірмена показав наявність прямого зв'язку середньої сили між вмістом фібриногену і ПДФ ($r=0,568$; $p<0,05$), що підтверджувало пряму залежність між накопиченням в легеневій тканині фібриногену і активацією фібринолізу. Така динаміка відповідала перебігу ГЗЛУ – в гостру ексудативно-геморагічну фазу (1-3-я доба) відбувалося стрімке накопичення фібриногену. Цьому відповідало накопичення ПДФ, що відбувало активіацію фібринолізу і мало максимум на 5-у добу. З 7-ї доби розвиток проліферативної стадії і фіброзу супроводжувався відновленням обох показників.

Висновки. Таким чином, дослідження підтвердило важливу роль накопичення фібриногену і ПДФ у легенях та встановило його відповідність стадіям розвитку ГЗЛУ.

Ключові слова: гостре легеневе ушкодження; Ексудативно-геморагічна пневмонія; Фібриноген; Фібрин; Продукти деградації фібрину; Імуноблотинг; Ліпополісахарид.

Актуальність. Гостре легенеve ураження (ГЛУ) виникає при дифузному альвеолярному пошкодженні, гострій фібринозній та/або організуючій пневмонії [1]. На першому етапі ГЛУ асоціюється з інтерстиціальною пневмонією, яка при хронізації переходить у прогресуючий фіброз. Легеневий фіброз – це гетерогенне захворювання, що є виходом великої кількості хронічних респіраторних захворювань та характеризується розростанням сполучної тканини в різних відділах легень [2]. Захворюваність від легеневого фіброзу продовжує зростати завдяки старінню населення і на сьогодні становить близько 10 випадків на 100 000 населення для ідіопатичного легеневого фіброзу [3] та від 7 до 1650 випадків на 100 000 осіб для інтерстиціальних захворювань легень [4]. Найчастіше розвитку легеневого фіброзу передують гостре запалення легень, яке було спричинене вірусними та бактеріальними інфекціями, що мали хронічний перебіг та призвели до відкладення фіброзної тканини в легенях та дихальної дисфункції [2].

Найбільш важким проявом ГЛУ є гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), який є специфічною формою запалення легень, що характеризується дифузною зміною альвеол, некардіогенним набряком легень, місцевим та системним запаленням та призводить до прогресуючої легеневої недостатності та гіпоксемії [5]. Щорічно понад 3 мільйони людей у світі страждають від ГРДС, тоді як смертність коливається від 35 до 46% [6].

Патологічні зміни, що відбуваються при ГРДС, включають пошкодження альвеолярного епітелію, легеневого ендотелію, легневих макрофагів та фіброblastів через окислювальний стрес, запалення та апоптоз [5]. Фундаментальна роль у запальній та імунній відповіді належить фібриногену і фібрину, надмірне відкладання якого лежить в основі гіперкоагуляції при ГЛУ [7].

Найбільш значним фактором, що сприяв захворюваності та смертності від ГРДС в останні роки, була пандемія COVID-19, спричинена коронавірусом 2 (SARS-CoV-2) з важким ГРДС [8]. Показано, що при

COVID-19 спостерігається гостра ексудативна геморагічна пневмонія з утворенням гіалінових мембран, вогнищевою організацією фібрину, стромально-склерозом, стазом та утворенням тромбів у судинах легень. Організація та фіброз були більш виражені при тяжкій активності захворювання [9].

Фібрин утворюється з розчинного білка крові фібриногену після активації згортання крові та формує центральний структурний компонент згустків крові [10]. Сучасні дослідження розширюють розуміння ролі фібриногену від маркера розриву судин до багатогранної сигнальної молекули з широким спектром функцій, яка може змінити баланс між гемостазом і тромбозом, коагуляцією та фіброзом, захистом від інфекції та запальним пошкодженням [7, 10]. При аутоімунних, запальних та нейродегенеративних захворюваннях фібрин є ключовим прозапальним та прооксидантним активатором вродженої імунної відповіді, а імунотерапія, спрямована на фібрин, здатна пригнічувати нейротоксичність, спричинену аутоімунітетом [11].

Ціль: визначити динаміку вмісту фібриногену та продуктів деградації фібрину у легенеvій тканині при гострому легенеvому ушкодженні на прикладі експериментальної ексудативно-геморагічної пневмонії з фіброзом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При виконанні роботи керувалися нормами та принципами Директиви 2010/63 ЄС з захисту тварин, Гельсінкської декларації (2008) та вимогами чинного законодавства України. Моделювання експериментальної геморагічної пневмонії здійснювали як було описано раніше шляхом введення стороннього тіла та розчину ліпополісахариду в трахею групі лабораторних щурів лінії Вістар масою 190-220 г (47 особин) [12, 13].

Хібнооперованим тваринам (контроль) виконували всі хірургічні маніпуляції, крім введення у трахею капронової нитки та розчину ліпополісахариду (контроль; n=5). Протягом

одного місяця після операції визначали загальний стан тварин, ректальну температуру, ступень ціанозу, наявність задишки, частоту дихальних рухів (ЧДР), аускультативні прояви. Тварин виводили з експерименту на 1, 3, 5, 7, 14 і 21 добу спостереження по 7 особин на кожний термін. Вміст фібриногену у лізатах тканини визначали методом імуноблоттингу. Зразки тканини витримували в скрапленому азоті, подрібнювали та гомогенізували в 50 ммоль Tris-HCl буфері (рН 7,4) з додаванням інгібіторів фосфатаз та протеаз (Pierce Protease and Phosphatase inhibitor, «ThermoScientific», США). Електрофорез здійснювали у 8%-му поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію в камері для вертикального гелелектрофорезу («BioRad», США). Протеїни з гелю переносили на нітроцелюлозну мембрану за допомогою електроблоту. Мембрани інкубували з моноклональними антитілами до фібриногену («Invitrogen», США). Антитіла до актину (β -actin, «Invitrogen», США) використовували для його детекції як контролю нанесення протеїну. Після первинної інкубації мембрани відмивали та обробляли антивидовими вторинними антитілами, кон'югованими з пероксидазою хрому («Invitrogen», США). Напівкількісний аналіз проводили денситометрично, застосовуючи програмне забезпечення TotalLab (TL120, «Nonlinear Inc», США). Результати імуноблот-аналізу виражали в умовних одиницях від контрольного значення оптичної густини відповідної поліпептидної зони на блотограмі, нормованої за вмістом актину в кожному зразку.

Для статистичного аналізу здійснювали програмне забезпечення Statistica 10 («Stat-Soft, Inc.», США). Розраховували середні та їх стандартні похибки. Вибіркові середні порівнювали із застосуванням дисперсійного аналізу (ANOVA), вірогідними вважали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як було встановлено у попередніх дослідженнях, у тварин розвивалася важка

ексудативно-геморагічна пневмонія з виходом у легеневий фіброз та розвитком дихальної недостатності [12, 13]. Прояви гострого геморагічного запалення стрімко прогресували до 3-5-ої доби, коли визначався виражений набряк легеневої паренхіми з геморагічним ексудатом із домішками гною у просвіт альвеол, реактивна гіперплазія лімфоїдних фолікулів. З 7-ої доби у паренхімі починалася резорбція тканини, активна проліферація фібробластів з розвитком фібрилярної сітки та наростанням продуктивного запалення з активним фіброзуванням.

Динаміка вмісту фібриногену наведена на рис. 1. Молекулярна маса розчинного фібриногену становить 340 кДа і, як випливало з отриманих даних, не у всіх пробах він був виявлений (див. рис. 1а, б).

У контрольній групі (хибнооперовані тварини) в жодній пробі не було виявлено фібриногену. При розвитку ГЛУ у тварин фіксувалася значна варіабельність оптичної щільності позитивних проб на рівні 340 кДа (див. рис. 1а). У 28,6-85,7% тварин співвідношення оптичної щільності проб до актину було менше 1,0 ум.од. Відповідно, такі проби мали слідові кількості протеїну і вважалися нами фібриноген-негативними.

Максимальна кількість фібриноген-позитивних випадків припадала на 5-у і 14-у добу (по 71,4%), мінімальна – на 7-у добу (14,3%). Загалом, тенденція до виявлення фібриногену у тканинах легень при ГЛУ, на наш погляд, підтверджувала його роль як потужного прозапального чинника. Накопичення його у великій кількості відбивало збільшення кровонаповнення легень, застій венозної крові та активацію процесів гіперкоагуляції з тромбозом венул, що ми спостерігали морфологічно.

Денситометричний аналіз показав мінімальну кількість фібриногену у контрольній групі і його збільшення при ГЛУ, що було статистично значущим на 1-у, 3-ю і 14-у добу (див. рис. 1в). Різко позитивна динаміка у гострому періоді добре пояснювалася підвищенням кровонаповнення та гіперкоагуляцією у цей період, тоді як у

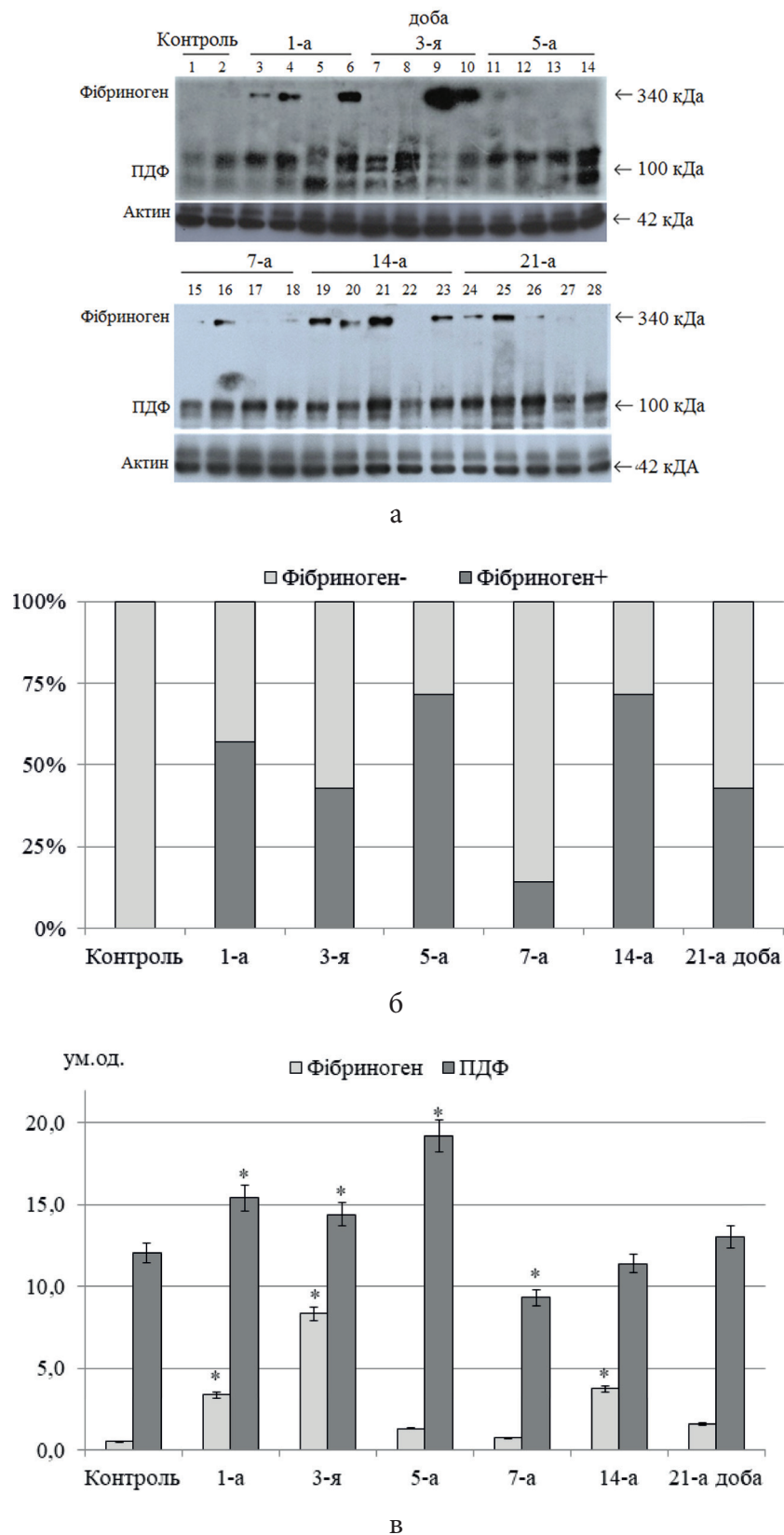


Рис. 1. Рівень фібриногену (340 кДа) та продуктів деградації фібриногену (ПДФ; 110 кДа) у динаміці розвитку гострого легеневого пошкодження;

а – приклади репрезентативних блотограм фібриногену і актину;

б – співвідношення фібриноген-позитивних та фібриноген-негативних випадків (%); $\chi^2=12,8$; $p<0,05$;

в – результати денситометрії ПДФ (відношення до оптичної щільності актину); * – відмінність від контролю статистична значуща ($p<0,05$)

подальшому на стадіях проліферації та фіброзу вміст фібриногену статистично не відрізнявся від контролю. Збільшення протеїну на 14-у добу могло відображати тенденцію до загострення запалення, що притаманно цьому періоду перебігу гострої бронхопневмонії [12].

У всіх пробах виявлявся мажорний протеїн, який мав масу дещо вище 100 кДа (див. рис. 1а) і за даними літератури відповідав суміші продуктів деградації фібрину (ПДФ), що утворюються внаслідок розщеплення зшитого фібрину плазміном та мають загальну назву D-димер [14]. За різними літературними джерелами молекулярну масу D-димера ідентифікують в діапазоні 110-180 кДа [15]. Рівень D-димеру вказує на активність коагуляції та фібринолізу і є надійним маркером утворення фібрину [16]. В результаті денситометрії встановлено, що вміст ПДФ у легеневій тканині статистично значуще збільшувався у порівнянні з контролем у 1,3-1,75 рази ($p > 0,05$) з максимумом на 5-у добу (див. рис. 1в).

На наш погляд, важливим є встановлення наявності певного вмісту ПДФ у контрольних тварин. При фактичній відсутності фібриногену це вказувало на фізіологічну рівноваженість гемостазу, що забезпечувалося високою активністю плазміну і руйнуванням фібрину. При ГЛУ ця рівновага порушувалася. Значний приріст фібриногену на 1-у і 3-ю добу супроводжувався значним збільшенням ПДФ, що могло відбивати компенсаторну активацію фібринолізу. В подальшому вміст ПДФ мав тенденцію до відновлення.

Кореляційний аналіз Спірмена показав наявність прямого зв'язку середньої сили між вмістом фібриногену і ПДФ ($r = 0,568$; $p < 0,05$). На наш погляд, це підтверджувало пряму залежність між накопиченням в легеневій тканині фібриногену і активацією фібринолізу.

Таким чином, у гостру ексудативно-геморагічну фазу ГЛУ відбувалося стрімке накопичення фібриногену у легеневій тканині, що супроводжувалося відповідним збільшенням ПДФ і відбивало активацію фібринолізу. При цьому вміст фібриногену сягав максимуму на 1-3-ю добу, а ПДФ

– на 5-у добу, що висвітлювало більш пролонговану реакцію останнього. З 7-ї доби розвиток проліферативної стадії і фіброзу супроводжувався стійкою тенденцією до відновлення гемостазу.

ОБГОВОРЕННЯ

Патоморфологічні зміни в легенях під час розвитку ГЛУ і гострого дистрес-синдрому представлені переважно нейтрофільною запальною інфільтрацією та дифузним пошкодженням альвеол, що призводить до альвеолярного та інтерстиціального набряку, утворення гіалінових мембран в ексудативній фазі та відкладення позаклітинного матриксу у проліферативній фазі [9, 17]. Запальні, дисциркуляторні та деструктивні зміни в легенях є універсальними для інфекційного та неінфекційного ГЛУ, у тому числі і при COVID-19 [18]. При цьому порушення коагуляції, фібринолізу та відкладення фібрину відіграють вирішальну роль [19].

Екстравааскулярне відкладення фібрину в альвеолярному просторі зазнає ремоделювання, що призводить до прискореного легеневого фіброзу, сприяє дисфункції легень та гострій запальній реакції. Посилене внутрішньолегеневе відкладення фібрину є ознакою ГРДС, пневмонії та штучної вентиляції легень і відіграє важливу роль у патогенезі цих станів [20]. У нашій роботі ці положення знаходять своє підтвердження – максимальне накопичення фібриногену у тканині легень відмічалось саме при переході від стадії ексудативно-геморагічного до фібринозного запалення.

У наших попередніх дослідженнях на даній моделі ГЛУ було виявлено активне внутрішньоальвеолярне відкладання фібрину [12, 13]. Це могло бути пов'язане з альвеолярною коагулопатією і вказувало на можливість локалізованого утворення тромбіну, що опосередковане тканинними факторами, порушення активності природних інгібіторів згортання крові та пригнічення фібринолізу, опосередкованого активатором плазміногену бронхоальвеолярної урокінази, що у свою чергу

спричинене збільшенням кількості інгібіторів активатора плазміногену [20].

Відомо, що дисбаланс між коагуляцією та запаленням може призвести до гіперкоагуляційного стану [21]. При ГЛУ тромбоз, ініційований вродженою імунною системою, обмежує поширення збудників, у тому числі SARS-CoV-2, однак абераційна активація цієї системи може спричинити пошкодження ендотелію, що призводить до втрати тромбопротекторних механізмів, надмірного утворення тромбіну, порушення регуляції фібринолізу та тромбозу [20, 21].

У цьому плані фібрину може належати визначальна роль, оскільки він зв'язується з шипоподібним білком SARS-CoV-2, утворюючи прозапальні тромби, які ініціюють системне тромбозапалення при COVID-19 [7, 11]. Фібрин через свій запальний домен активує оксидативний стрес та реакцію макрофагів у легенях, що не залежить від активності інфекції. Доказом цього є захисний ефект моноклонального антитіла, спрямованого на запальний фібриновий домен, від тромбозу і запалення в легенях після інфекції [7].

Таким чином, наші дослідження підтвердили важливу роль накопичення фібриногену і ПДФ у легенях, що узгоджувалося з іншими експериментальними дослідженнями, в яких встановлено, що високий рівень фібриногену та ПДФ є біомаркерами поганого прогнозу при ГЛУ [22].

ВИСНОВКИ

1. В динаміці розвитку гострого легеневого ушкодження після аспірації у трахею інородного тіла та введення ліпопідсахариду у легеневій тканині спостерігалось накопичення фібриногену, що було статистично значущим на 1-у, 3-ю і 14-у добу. У подальшому на стадіях проліферації та фіброзу вміст фібриногену відновлювався.
2. Вміст продуктів деградації фібрину у легеневій тканині статистично значуще збільшувався у порівнянні з контролем з максимумом на 5-у добу.
3. Кореляційний аналіз Спірмена показав

наявність прямого зв'язку середньої сили між вмістом фібриногену і продуктів деградації фібрину ($r=0,568$; $p<0,05$), що підтверджувало пряму залежність між накопиченням в легеневій тканині фібриногену і активацією фібринолізу.

Відмова від відповідальності. Автор заявляє, що висловлені у поданій статті думки є його власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Kligerman S. Pathogenesis, Imaging, and Evolution of Acute Lung Injury. *Radiol Clin North Am.* 2022 Nov;60(6):925-939. doi: 10.1016/j.rcl.2022.06.005. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36202479.
2. Savin IA, Zenkova MA, Sen'kova AV. Pulmonary Fibrosis as a Result of Acute Lung Inflammation: Molecular Mechanisms, Relevant In Vivo Models, Prognostic and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 29;23(23):14959. doi: 10.3390/ijms232314959.
3. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, Patel H, Kreuter M. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2021 Jul 7;22(1):197. doi: 10.1186/s12931-021-01791-z.
4. Shah Gupta R, Koteci A, Morgan A, George PM, Quint JK. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review. *BMJ Open Respir Res.* 2023 Jun;10(1):e001291. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001291.
5. Ma W, Tang S, Yao P, Zhou T, Niu Q, Liu P, Tang S, Chen Y, Gan L, Cao Y. Advances in acute respiratory distress syndrome: focusing on heterogeneity, pathophysiology, and therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 Mar 7;10(1):75. doi: 10.1038/s41392-025-02127-9.
6. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for

- Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291.
7. Ryu JK, Yan Z, Montano M, Sozmen EG, Dixit K, Suryawanshi RK, Matsui Y, Helmy E, et al. Fibrin drives thromboinflammation and neuropathology in COVID-19. *Nature*. 2024 Sep;633(8031):905-913. doi: 10.1038/s41586-024-07873-4.
 8. Hendrickson KW, Peltan ID, Brown SM. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome Before and After Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Clin*. 2021 Oct;37(4):703-716. doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.001.
 9. Ziablitsev DS, Kozyk M, Strubchevska K, Dyadyk OO, Ziablitsev SV. Lung Expression of Macrophage Markers CD68 and CD163, Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), and Caspase-3 in COVID-19. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Apr 6;59(4):714. doi: 10.3390/medicina59040714.
 10. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. 2012 Jan;34(1):43-62. doi: 10.1007/s00281-011-0290-8.
 11. Ryu JK, Rafalski VA, Meyer-Franke A, Adams RA, Poda SB, Rios Coronado PE, Pedersen LØ, Menon V, et al. Fibrin-targeting immunotherapy protects against neuroinflammation and neurodegeneration. *Nat Immunol*. 2018 Nov;19(11):1212-1223. doi: 10.1038/s41590-018-0232-x.
 12. Ziablitsev DS. Morphogenesis of lung damage in lipopolysaccharide-induced acute aspiration bronchopneumonia. *MORPHOLOGIA*. 2021;15(4):48-55. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.48-55>.
 13. Ziablitsev DS, Mykhaylovska VV, Kurchenko AI. Dynamics of the content of hypoxia-inducible factor- α (HIF-1 α) and vascular growth factor (VEGF) in lung tissue during the development of hemorrhagic pneumonia with fibrosis. *Medical Science of Ukraine*. 2025;3(21):94-105. Ukrainian. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2025.10>.
 14. Wauthier L, Favresse J, Hardy M, Douxfils J, Le Gal G, Roy PM, van Es N, Ay C, Ten Cate H, Leconte T, Lippi G, Mullier F. D-dimer testing: A narrative review. *Adv Clin Chem*. 2023;114:151-223. doi: 10.1016/bs.acc.2023.02.006.
 15. D-Dimer and High Molecular Weight Fibrin Degradation Products. K Hytest. Available on: <https://hytest.fi/resources/technotes/d-dimer-and-high-molecular-weight-fibrin-degradation-products-technotes>.
 16. Lippi G, Mullier F, Favaloro EJ. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. *Clin Chem Lab Med*. 2022 Jul 14;61(5):841-850. doi: 10.1515/cclm-2022-0633.
 17. Zarrilli G, Angerilli V, Businello G, Sbaraglia M, Traverso G, Fortarezza F, Rizzo S, De Gaspari M, Basso C, Calabrese F, Dei Tos AP, Fassan M. The Immunopathological and Histological Landscape of COVID-19-Mediated Lung Injury. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 19;22(2):974. doi: 10.3390/ijms22020974.
 18. Mohanty SK, Satapathy A, Naidu MM, Mukhopadhyay S, Sharma S, Barton LM, Stroberg E, Duval EJ, Pradhan D, Tzankov A, Parwani AV. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) - anatomic pathology perspective on current knowledge. *Diagn Pathol*. 2020 Aug 14;15(1):103. doi: 10.1186/s13000-020-01017-8.
 19. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4 Suppl):S213-20. doi: 10.1097/01.CCM.0000057846.21303.AB.
 20. Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, Hofstra JJ, Van Der Poll T, Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan;11(1):17-25. doi: 10.1111/jth.12047.
 21. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020 Oct;25(5):471-478. doi: 10.1177/1358863X20932640.
 22. Kangro K, Wolberg AS, Flick MJ. Fibrinogen, Fibrin, and Fibrin Degradation Products in COVID-19. *Curr Drug Targets*. 2022;23(17):1593-1602. doi: 10.2174/1389450123666220826162900.

DYNAMICS OF FIBRINOGEN AND FIBRIN DEGRADATION PRODUCTS DURING EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY

Ziablitsev D.S.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. Pathological changes occurring during acute inflammatory lung injury (AILI) include damage to the alveolar epithelium, capillary endothelium, pulmonary macrophages, and fibroblasts. Fibrinogen and fibrin play a fundamental role in the inflammatory and immune response, the excessive deposition of which underlies hypercoagulability and, over time, the development of fibrosis.

Aim: to determine the dynamics of the content of fibrinogen and fibrin degradation products (FDP) in the lung tissue in AILI using the example of experimental exudative-hemorrhagic pneumonia with fibrosis.

Materials and methods. AILI was modeled in male Wistar rats weighing 190-220 g (n=47) by introducing a foreign body and a lipopolysaccharide solution into the trachea. Animals were removed from the experiment on days 1, 3, 5, 7, 14 and 21 of observation. The content of fibrinogen and FDP in tissue lysates was determined by immunoblotting. Statistical analysis was performed using Statistica 10 software (StatSoft, Inc., USA).

Results. In the dynamics of the AILI development in the lung tissue, an accumulation of fibrinogen was observed, which was statistically significant on the 1st, 3rd and 14th days. Later, at the stages of proliferation and fibrosis, the fibrinogen content was restored. The lung content of FDP statistically significantly increased compared to the control with a maximum on the 5th day. Spearman's correlation analysis showed the presence of a direct relationship of medium strength between the content of fibrinogen and FDP ($r=0.568$; $p<0.05$), which confirmed the direct relationship between the accumulation of fibrinogen in the lung tissue and the activation of fibrinolysis. Such dynamics corresponded to the course of AILI – in the acute exudative-hemorrhagic phase (1-3 days) there was a rapid accumulation of fibrinogen. This was accompanied by the accumulation of FDP, which reflected the activation of fibrinolysis and had a maximum on the 5th day. From the 7th day, the development of the proliferative stage and fibrosis was accompanied by the restoration of both indicators.

Conclusion. Thus, the study confirmed the important role of fibrinogen and FDP accumulation in the lungs and established its correspondence to the stages of acute lung injury development.

Key words: acute lung injury; Exudative-hemorrhagic pneumonia; Fibrinogen; Fibrin; Fibrin degradation products; Immunoblotting; Lipopolysaccharide.