

ляется важным направлением в деле профилактики самоубийств.

Кроме того, необходимо повышать качество и доступность психиатрической, психотерапевтической и наркологической помощи населению Арктических улусов, усилить профилактику суицидального поведения и алкоголизма у жителей Севера.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № 7161 на выполнение НИР «Эффективность системы здравоохранения арктической зоны Республики Саха (Якутия) в контексте инновационного развития: анализ и прогноз. Этап 1».

Литература

1. Аминов И. Самоубийства и их профилактика в Российской Федерации, 2021 год: основные факты // Демоскоп Weekly. 2021. № 911-912. URL: <https://www.demoscope.ru/weekly/2021/0911/suicide.php>
1. Аминов И. Suicides and their prevention in the Russian Federation, 2021: basic facts // Demoscope Weekly. 2021. № 911-912. URL: <https://www.demoscope.ru/weekly/2021/0911/suicide.php>
2. Дуткин М.П. Распространенность самоубийств по районам Республики Саха (Якутия) за последние 5 лет // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. 2022. № 3 (28). С. 22-28.
2. Dutkin M. P. Prevalence of suicides by districts of the Republic of Sakha (Yakutia) for the last 5 years // Bulletin of M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. 2022. № 3 (28). P. 22-28
3. Жегусов Ю.И., Корякина З.И., Бессонова О.Г. Этнические особенности алкоголизации в Республике Саха (Якутия): модели потребления // Социологические исследования. 2020. № 3. С. 100-107. DOI 10.31857/S013216250008809-2.
3. Zhegusov Y.I., Koryakina Z.I., Bessonova O.G. Ethnic characteristics of alcoholization in the Republic of Sakha (Yakutia): consumption patterns // Sociological Studies. 2020. № 3. P. 100-107. DOI 10.31857/S013216250008809-2.
4. Сахаров А.В., Говорин Н.В. Суицидальное поведение и потребление алкоголя: оценка взаимосвязей на популяционном уровне // Суицидология. 2015. №2(19). С. 35-44.
4. Sakharov A.V., Govorin N.V. Suicidal behavior and alcohol consumption: assessment of interrelationships at the population level // Suicidology. 2015. №2(19). P. 35-44.
5. Семенова Н.Б. Распространенность и факторы риска самоубийств среди коренных народов: обзор зарубежной литературы // Суицидология. 2017. Т. 8, № 1(26). С. 17-38. EDN YKVDEN.
5. Semenova N.B. Prevalence and risk factors of suicide among indigenous peoples: a review of foreign literature // Suicidology. 2017. Т. 8, № 1(26). P. 17-38. - EDN YKVDEN.
6. Шельгын К.В., Сумароков Ю.А., Малавская С.И. Смертность от самоубийств в Арктической зоне Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. № 1(59). С. 4. EDN YTCUSW.
6. Shelygin, K.V., Sumarokov Y.A., Malavskaya S.I. Suicide mortality in the Arctic zone of the Russian Federation // Social Aspects of Public Health. 2018. № 1(59). P. 4. EDN YTCUSW.
7. Шепилов Д.Т. Самоубийства в Якутии: этюд. // Сб. трудов исследовательского общества «Саха кэскилэ». 1928. Вып. 5. С. 1-27
7. Shepilov D.T. Suicides in Yakutia: etude. // Coll. Works of the Research Society "Sakha keskile". 1928. Issue. 5. P. 1-27
8. Ferreira M.E., Matsuo T., Souza R.K. Demographic characteristics and mortality among indigenous peoples in Mato Grosso do Sul State, Brazil // Cad. Saude Publica. 2011. Vol. 27, № 12. P. 2327-2339.
8. Hufford MR. Alcohol and suicidal behavior. ClinPsychol Rev 2001; 21(5): 797-811.
9. MacDonald J.P., Ford J.D., Willox A.C. et al. A review of protective factors and causal mechanisms that enhance the mental health of Indigenous Circumpolar youth // Int. J. Circumpolar Health. – 2013. – Vol. 72.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

А.П. Воробьева, Ю.В. Быков, В.А. Батурин, А.А. Муравьева, В.В. Массоров

НАРУШЕНИЯ ГЛИКОКАЛИКСА ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.20

УДК: 616-092

В предлагаемом обзоре рассмотрено участие гликокаликса (ГК) в патогенезе таких заболеваний, как сахарный диабет, сепсис, COVID-19, политравма, преэклампсия, эпилепсия и др. Описано уменьшение толщины ГК у пациентов с сахарным диабетом. Также отмечено влияние гипергликемии на структуру ГК. При сепсисе ГК повреждается свободными радикалами кислорода, которые высвобождаются циркулирующими лейкоцитами, что в свою очередь запускает каскад реакций, которые приводят к системному отеку, гиповолемии с дальнейшим развитием повреждения органов и тканей. При тяжёлой травме отмечается повреждение ГК, что сопровождается выделением синдекана, гепарансульфата, гиалуроновой кислоты в кровоток. Преэклампсия также сопряжена с повреждением ГК, что можно выявить по повышению специфических маркеров. Эпилепсия и многие другие неврологические заболевания связаны с нарушением гематоэнцефалического барьера, нарушение функции которого связано с дисфункцией ГК.

Ключевые слова: гликокаликс, сепсис, преэклампсия, политравма, эпилептический статус, коронавирусная инфекция, синдекан, гиалуроновая кислота.

ВОРОБЬЁВА Анна Павловна – врач анестезиолог-реаниматолог, Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филлипского (г. Ставрополь), ORCID ID:<https://orcid.org/0000-0002-0082-1971>, a.v.955@yandex.ru;

Ставропольский гос. медицин. ун-т МЗ РФ: **БЫКОВ Юрий Витальевич** – к.м.н., доцент, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>, yubukov@gmail.com, **БАТУРИН Владимир Александрович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>, **МУРАВЬЁВА Алла Анатольевна** – к.м.н., доцент, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>; **МАССОРОВ Владислав Викторович** – ординатор, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4009-1783>.

This review studies the involvement of glycocalyx (GC) in pathogenesis of diseases such as diabetes mellitus, sepsis, COVID-19, trauma, preeclampsia, epilepsy, etc. A decrease in the thickness of GC in patients with diabetes mellitus has been described. The influence of hyperglycemia on the structure of GC has also been noted. In sepsis, GC is damaged by oxygen free radicals, which are released by circulating leukocytes, which in turn triggers a cascade of cascades that lead to systemic edema, hypovolemia with further development of damage to organs and tissues. In severe injury, damage to GC is observed, which is accompanied by the release of syndecan, heparan sulfate, and hyaluronic acid in the opposite direction. Preeclampsia is also associated with GC damage, which may indicate the development of distinctive markers. Epilepsy and many other neurological diseases occur with disruption of the blood-brain barrier, the dysfunction of which is associated with GC dysfunction.

Keywords: glycocalyx, sepsis, preeclampsia, polytrauma, status epilepticus, coronavirus infection, syndecan, hyaluronic acid.

Введение. Гликокаликс (ГК) представляет собой гелеобразный полисахаридно-белковый слой, покрывающий поверхность эндотелиальных клеток сосудов. На современном этапе медицины крайне важна максимально ранняя диагностика дисфункции ГК при критических состояниях, т.к. повреждение эндотелиального ГК, нарушение его структуры является предиктором в развитии многих патологических процессов и их осложнений [1]. Особенно остро данный вопрос стоит в практике врача интенсивной терапии, поскольку своевременная диагностика нарушений ГК способна улучшить прогноз течения болезни и повысить шансы на выживание [2]. Повреждение ГК и развитие эндотелиальной дисфункции являются компонентом в патогенезе многих заболеваний, таких как сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, инсульты, эпилепсия, которые широко распространены в популяции [31]. Современные методы оценки дисфункции ГК, которые наиболее применимы для использования на практике, включают в себя темнопольную микроскопию поверхностного микроциркуляторного русла и иммуноферментный анализ, с помощью которого проводят детекцию основных компонентов эндотелиального ГК, таких как синдекан, глипикан, гепарансульфат, гиалуриновая кислота и др. [3]. Ранее определение маркеров деструкции ГК в крови способно прогнозировать развитие тяжелых осложнений, что может быть полезным в практике врача интенсивной терапии с целью проведения своевременной коррекции методов лечения [31].

Диагностика и нарушения гликокаликса при некоторых критических состояниях.

Сепсис. Сепсис определяется как опасная для жизни дисфункция органа, вызванная нарушением регуляции реакции организма хозяина на инфекцию [37]. Сепсис и септический шок сопровождаются тяжелым повреждением эндотелиальной системы и деградацией ГК, что приводит к нарушениям регуляции гомеостаза и проницаемости сосудистой стенки, вызывая повреждение микроциркуляторного русла [39]. Конформационные изменения в структуре ГК приводят к высвобождению оксида азота, что способствует регуляции вазомоторного тонуса и тканевой перфузии [14]. Локальное и системное воспаление ведет к изменениям в структуре и физиологии ГК и в результате — к дисфункции эндотелия [4]. Разрушение ГК

при воспалении связано с усилением капиллярной проницаемости и выходом альбумина и жидкости в межклеточное пространство [4]. Деградация гепарансульфата ведет к возникновению прокоагулянтного состояния с последующим микротромбозом и потере антиоксидантных свойств с прогрессирующим окислительным повреждением эндотелия [11]. Таким образом, недостаточность системы эндотелия и ГК на фоне сепсиса запускает механизм полиорганной недостаточности (ПОН). Основными триггерами ПОН являются провоспалительные медиаторы, включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, фактор некроза опухолей (TNF) и другие молекулы, высвобождающиеся при воспалении (брадикинин, тромбин, гистамин, фактор роста эндотелия сосудов), которые вызывают повреждение и активацию компонентов ГК при септическом шоке, а также стимулируют выброс межклеточных и сосудистых молекул клеточной адгезии [22]. Эти медиаторы приводят к скоплению, адгезии и миграции лейкоцитов, что запускает воспалительные процессы в эндотелии и тканях и ведет к дальнейшему повреждению ГК с прогрессированием капиллярной утечки в интерстициальное пространство [22].

Согласно некоторым клиническим исследованиям, в день поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у пациентов с сепсисом наблюдалась значительно более высокая медианная концентрация гиалуриновой кислоты и гепарансульфата в плазме крови по сравнению с контрольной группой, при этом у тех, кто умер в течение следующих 90 дней, концентрация гиалуриновой кислоты была значительно выше [29].

Было обнаружено, что концентрация синдекана-1 (СДН-1) в плазме крови у пациентов с септическим шоком была более чем в два раза выше, чем у здоровых добровольцев на 1-й день поступления в ОРИТ, и была достоверно связана с общим показателем SOFA (шкала для оценки вероятности развития сепсиса у пациентов в ОРИТ) и субшкалой коагуляции SOFA [33]. В случаях сепсиса система свертывания крови может стать патологически активированной, что приводит к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и тромбозу. Измерение свертываемости цельной крови у пациентов с сепсисом может выявить гипо-, нормальное или гиперкоагулируемое состояние, в то время как традиционные лабораторные тесты могут показать, что плазма

не обладает гиперкоагуляцией сама по себе, что приводит к гипотезе о том, что эндотелиальная дисфункция может быть основным фактором, способствующим ДВС-синдрому [30].

Согласно данным другой работы, концентрации гиалуриновой кислоты и СДН-1 были выше у пациентов с тяжелым сепсисом (сепсис с острой органной дисфункцией) и септическим шоком (сепсис с рефрактерной гипотензией, несмотря на адекватную нагрузку жидкостью) в течение первых 5 дней по сравнению с пациентами с сепсисом [6]. Кроме того, уровни гиалуриновой кислоты и СДН-1 были повышены по крайней мере в течение первых 3 дней у пациентов с септическим шоком по сравнению с пациентами с тяжелым сепсисом. Что еще более важно, у выживших пациентов концентрации гиалуриновой кислоты и СДН-1 имели тенденцию к снижению в течение пребывания в ОРИТ, в то время как у невыживших они имели тенденцию к незначительному повышению или оставались неизменными [6].

Таким образом, мониторинг прогрессирования маркеров повреждения ГК (например, гиалуриновая кислота или СДН-1) может оказаться полезным для оценки прогрессирования сепсиса и прогнозирования выживаемости.

Тяжелая травма/политравма. Несмотря на современные достижения в профилактике и лечении тяжелой травмы, травматические повреждения продолжают оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности детей и взрослых во всем мире [15]. Под политравмой понимают повреждение не менее двух областей тела с AIS ≥ 3 (Abbreviated Index Severity — сокращенная шкала повреждений) и наличие одного или нескольких дополнительных критериев тяжести состояния, таких как гипотония (систолическое АД ≤ 90 мм рт. ст.), потеря сознания (шкала Глазго ≤ 8), ацидоз (BE $\leq -6,0$ ммоль/л), наличие коагулопатии, наличие критериев синдрома системной воспалительной реакции (СВР), возраст ≥ 70 лет [25]. Было обнаружено, что после первоначального прямого повреждения сосудистой поверхности и последующей воспалительной реакции стойкие нарушения целостности ГК приводят к развитию сосудистой дисфункции у взрослых с травматическими повреждениями, кульминацией которой является дисфункция органа [28]. Вызванная травмой коагулопатия может начинаться с состояния гиперкоагуляции, которое переходит в гипокоагуляцию, или на-

оборот, и может зависеть от нескольких факторов, включая степень травмы, количество и скорость вводимой внутрисосудистой жидкости и наличие избыточного фибринолиза [26]. Косвенными маркерами микроциркуляторных расстройств при политравме могут служить повышение в крови слущенных эндотелиоцитов (CD144+), а также маркеры активации и провоспалительной трансформации эндотелиоцитов, среди них: некоторые цитокины (PDGF, VEGF-A, ANGPTL2), растворимые формы рецепторов адгезии (эндотелина, E-селектина/CD62E, VCAM-1/CD106 и ICAM-1/CD54) и растворимые рецепторы сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-R2/CD309), тромбомодулин (CD141) [17; 21; 43].

Концентрация СДН-1 в крови была повышена у пациентов с травмами после поступления в ОПИТ, а у пациентов с концентрацией СДН-1 выше средней наблюдалось больше признаков микроциркуляторной дисфункции [28]. В то время как дисфункция микроциркуляции со временем улучшалась, а концентрация СДН-1 снижалась, СДН-1 оставался повышенным в течение 30-50 ч по сравнению со здоровым контролем [27].

По данным исследования [20], интенсивная терапия взрослых с геморрагическим шоком, получивших травму, обычно включает сбалансированное переливание компонентов препарата крови (введение равных объемов свежзамороженной плазмы и тромбоцитов с перелитыми эритроцитами). С другой стороны, у детей геморрагический шок после тяжелой травмы обычно не возникает, что, вероятно, связано с эпидемиологией травмы и характером повреждения (т. е. более изолированной травмой головы). Кроме того, те дети, у которых наблюдается геморрагический шок, связанный с травмой, который не требует массивного переливания, чаще всего получают терапию кристаллоидными растворами [34]. Однако эта стратегия может привести к худшим клиническим исходам и, таким образом, подвергается сомнению [34]. Хотя сама травма приводит к деградации ГК, выбор раствора для внутривенной реанимации также вносит свой вклад. Когда здоровым субъектам вводили 0,9% физиологический раствор, раствор Хартмана, 4% и 20% альбумина в двойном слепом перекрестном исследовании, только 0,9% физиологический раствор показал деградацию ГК за счет увеличения содержания СДН-1 в плазме [7]. При реанимации пациентов с геморра-

гической травмой рекомендуется переход с ограниченным использованием физиологического раствора, особое внимание уделяется сбалансированным переливаниям, включающим свежзамороженную плазму [31].

Преэклампсия. Преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее серьезных осложнений беременности и занимает третье место в списке причин материнской смертности, являясь основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности [9]. Она характеризуется артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией и часто отеком, а также признаками полиорганной /полисистемной недостаточности [9].

Патофизиология ПЭ до конца не выяснена, но большинство ученых сходятся во мнении, что различные степени нарушения перфузии плаценты приводят к высвобождению растворимых факторов в кровотоке матери, что приводит к дисфункции эндотелия матери [38]. Развитие ишемии плаценты характеризуется усилением апоптоза в структурах плаценты и попаданием некротических остатков и микрочастиц трофобластического происхождения в кровь матери [32]. Эти изменения инициируют запуск системного воспалительного ответа: активацию иммунных клеток и системы комплемента, синтез провоспалительных цитокинов и, следовательно, развитие эндотелиальной дисфункции [32]. Повреждение ГК вызывает утечку из капилляров, приводящую к отеку и протеинурии, нарушению регуляции тонуса сосудов, что приводит к гипертонии и нарушению микроциркуляции, а также активации системы свертывания крови и воспалительным изменениям [19].

Концентрации СДН-1 в плазме крови матери повышаются во время беременности и на сроке 14-17 недель достигают концентраций, сопоставимых с таковыми при сепсисе [23]. Циркулирующие концентрации гиалуриновой кислоты повышены при ПЭ по сравнению с нормотензивными беременностями [40].

Циркулирующие концентрации продуктов разложения ГК повышены при ПЭ по сравнению с нормотензивными беременностями. Тромбомодулин как маркер повреждения эндотелия при ПЭ был связан с тяжестью заболевания и может быть полезен у женщин с ПЭ, относящихся к группе риска [8]. Доказательства того, что эндотелиальный ГК является важным патофизиологическим звеном при ПЭ, требуют дальнейшего изучения [8].

Эпилептический статус. Эпилептический статус (ЭС) является частой опасной для жизни неотложной ситуацией, при которой пациенты страдают от непрерывных или быстро повторяющихся приступов [5]. Эти непрекращающиеся приступы приводят к смерти, ускоряют прогрессирование эпилепсии и снижают качество жизни [5]. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) представляет собой динамичную и сложную сосудисто-нервную единицу, которая защищает паренхиму головного мозга от влияния факторов кровообращения, регулирует и поддерживает стабильность внутренней среды центральной нервной системы [41]. Chen и соавт. определяют ГК как компонент расширенной сосудисто-нервной системы, важной физиологической структуры, которая поддерживает надлежащий гомеостаз нейронов [10]. Нарушение ГЭБ было описано при нескольких неврологических заболеваниях [18]. Nap и соавт. отмечают, что частота приступов при эпилепсии увеличивается с увеличением проницаемости ГЭБ [18]. Было показано, что синдром мозговой грыжи, внутричерепная гипертензия, а также отек головного мозга во время эпилепсии являются ключевыми причинами ранней смерти [16]. Образуется порочный круг между отеком головного мозга и длительными судорогами, усугубляющий отек головного мозга, ускоряющий прогрессирование эпилепсии и ухудшающий исход пациентов с эпилепсией [16]. Lee и соавт. описывают снижение уровня гиалуриновой кислоты, по сравнению с контрольной группой, после эпилептического статуса. Нарушение ГК было связано с более высокой проницаемостью ГЭБ и усилением отека мозга через 72 ч после ЭС, а также снижением выживаемости и ухудшением неврологического исхода. И наоборот, своевременная терапия, направленная на поддержание ГК может уменьшить ЭС-индуцированную активацию клеток глии, утечку ГЭБ, отек мозга, уменьшить экспрессию факторов воспаления и улучшить неврологический исход. Исследование подчеркивает важность деградации ГК при отеке мозга и исходе ЭС, и указывает, что терапия гепарином может быть новой стратегией защиты мозга при ЭС [24].

Коронавирусная инфекция (COVID-19). Хотя коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) является недавно возникшим заболеванием, связанным с SARS-CoV-2, многочисленные исследования быстро выявили

микрососудистое повреждение и деградацию ГК как основные патофизиологические механизмы заболевания [35]. Подобно бактериальному сепсису, повреждение ГК при COVID-19 происходит по знакомой схеме, и деградация ГК и повреждение эндотелия, наблюдаемые при COVID-19, приводят к протромботическому состоянию, которое в тяжелых случаях приводит к мультиорганному тромбозу [35].

Fraser D. и соавт. получили данные, свидетельствующие о том, что деградация ГК была большей у пациентов с COVID-19, в отличие от сопоставимых по возрасту и полу пациентов ОРПТ без COVID-19, что, возможно, объясняет больший риск тромбоза при COVID-19 [13]. По сравнению с пациентами с COVID-19-отрицательным сепсисом у COVID-19-положительных пациентов уровень растворимого P-селектина, гиалуроновой кислоты и СДН-1 был устойчиво выше, особенно на 3-й день в отделении интенсивной терапии и впоследствии. Фактически, уровень СДН-1 продолжал повышаться в ходе 7 дней, в течение которых тестировались пациенты с COVID-19 [13].

Fraser D. и соавт. опубликовали отчет о клиническом случае 15-летней девушки, поступившей в больницу с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с COVID-19, и продемонстрировали, что уровень ГК в плазме крови был повышен почти в 7 раз по сравнению с контрольной группой, соответствующей возрасту и полу [13]. Измерение перфузированной пограничной области подъязычных кровеносных сосудов стало полезным прикроватным индикатором повреждения ГК. Показано, что у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких, ГК тоньше по сравнению с пациентами, которым не проводилась ИВЛ с COVID-19 или здоровыми контрольными группами [36]. То же исследование показало, что по сравнению с контрольной группой концентрации гиалуроновой кислоты в плазме были значительно выше как у пациентов, находящихся на ИВЛ с COVID-19, так и у тех, кому не проводилась ИВЛ, в то время как СДН-1 был выше у вентилируемых пациентов с COVID-19 по сравнению как с не-вентилируемыми, так и с контрольной группой [36]. Несколько исследований показывают, что маркеры деградации ГК в крови коррелируют с тяжестью заболевания у пациентов с COVID-19. Концентрация СДН-1 в сыворотке крови в течение первого дня поступления

в ОРПТ была значительно выше у не-выживших пациентов с COVID-19 по сравнению с выжившими [42].

В совокупности опубликованные исследования убедительно свидетельствуют, что ГК явно подвергается значительной деградации в результате COVID-19, что, вероятно, способствует адгезии тромбоцитов и повышению риска тромбоза, наблюдаемого во многих случаях COVID-19. Таким образом, терапевтически могут быть показаны методы лечения, направленные на ингибирование адгезии тромбоцитов (например, введение оксида азота через вдыхание или донором) и на защиту/восстановление ГК (например, сулодексид и/или сфингозин-1-фосфат) [31].

Заключение. Проведенный анализ клинических исследований показал, что нарушение гликокаликса играет важную роль в патофизиологии определенных критических состояний, таких как сепсис, тяжелая травма, преэклампсия, эпилептический статус и коронавирусная инфекция. Эндотелиальная дисфункция может рассматриваться как самостоятельное звено патогенеза при некоторых тяжелых состояниях у пациентов реанимационного профиля. Оценка дисфункции ГК является перспективным диагностическим маркером для анализа эндотелиальной дисфункции в патофизиологии критических состояний разных нозологических единиц. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований с целью более углубленного изучения проблематики нарушения ГК у пациентов с тяжелыми заболеваниями для улучшения качества оказания неотложной помощи.

Литература

1. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурич В.А. Методы определения деструкции гликокаликса // Вестник молодого ученого. 2023. № 12. С. 36-40.
Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A. Methods of determining the destruction of Glycocalyx // Journal of young scientists. 2023. 12. P.36-40.
2. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурич В.А. Роль эндотелиального гликокаликса в патогенезе заболеваний // Там же. С. 27-32.
Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A. The role of endothelial glycocalyx in the pathogenesis of diseases // Ibid. P. 27-32.
3. Гончар И.В., Балашов С.А., Валиев И.А., Мелькумянц А.М. Роль эндотелиального гликокаликса в механогенной регуляции тонуса артериальных сосудов // Труды московского физико-химич. ин-та. 2017. № 1. С. 101-108.
Gonchar I.V., Balashov S.A., Valiev I.A., Melkumyanz A.M. The role of endothelial glycocalyx in the mechanogenic regulation of arterial vascular tone // Proceedings of the Moscow Institute

of Physics and Chemistry. 2017; 1: 101-108. 3; 12(1):27-32.

4. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы) // Вестник интенсивн. терапии им. А.И. Солтанова. 2019. №2.DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39

Ilyina Ya.Yu., Fot E.V., Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Sepsis-induced damage of endothelial glycocalyx (literature review) // Bulletin of intensive care named after A.I. Sultanov. 2019. №2.DOI: 10.21320/18-474 X-2019-2-32-39

5. Amengual-Gual M., Ulate-Campos A., Loddenkemper T. Status epilepticus prevention, ambulatory monitoring, early seizure detection and prediction in at-risk patients // Seizure. 2019. 68. p.31-37. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.013. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30391107.

6. Anand D., Ray S., Srivastava L., Bhargava S. Evolution of serum hyaluronan and syndecan levels in prognosis of sepsis patients // Clin Biochem. 2016. 49. P. 76-76. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.02.014

7. Bihari S., Wiersema U., Perry R. Schembri D., Bouchier T., Dixon D., et al. Efficacy and safety of 20% albumin fluid loading in healthy subjects: a comparison of four resuscitation fluids // J Appl Physiol. 2019. 126. P. 46-60. doi: 10.1152/jappphysiol.01058.2018

8. Carlberg N., Cluver C., Hesse C., Thörn S., Gandle R., Damén T., Bergman L. Circulating concentrations of glycoalkal degradation products in preeclampsia // Front. Physiol. 2022 Sec.Clinicaland Translational Physiology. Vol.13. DOI:10.3389/fphys.2022.1022770

9. Chappell L., Cluver C., Kingdom J., Tong S. Pre-eclampsia // Lancet. Vol.398. P.341-354. doi:10.1016/S0140-6736(20)32335-7

10. Chen W., Ju X., Lu Y., et al. Propofol improved hypoxia-impaired integrity of blood-brain barrier via modulating the expression and phosphorylation of zonula occludens-1 // CNS Neurosci Ther. 2019. Vol. 25. P. 704-713

11. Drost C., Rovas A., Kümpers P. Protection and rebuilding of the endothelial glycocalyx in sepsis—Science or fiction? // Matrix Biol. Plus. 2021. Vol.12. 100091

12. Fraser D., Patterson E., Daley M., Cepinskas G. Case report: inflammation and endothelial injury profiling of COVID-19 pediatric multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) // Front Pediatr. 2021. Vol. DOI: 10.3389/fped.2021.597926

13. Fraser D., Patterson E., Slessarev M., Gill S., Martin C., Daley M. et al. Endothelial injury and glycoalkal degradation in critically ill Coronavirus disease 2019 patients: implications for microvascular platelet aggregation // Crit Care Explor. 2020. DOI: 10.1097/CCE.000000000000194

14. Frati-Munari A. Medical significance of endothelial glycocalyx. Arch Cardiol Mex. 2013. Vol. 83. p. 03-312. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.04.015

15. Global Health Estimates 2020: Deaths By Cause, Age, Sex, By Country And By Region, 2000-2019. Geneva, World Health Organization. 2020.

16. Glykys J., Dzhala V., Egawa K., Kahle K., Delpire E., Staley K. Chloride Dysregulation, Seizures and Cerebral Edema: A Relationship with Therapeutic Potential // Trends Neurosci. 2017. Vol. 40. P. 276-294. doi: 10.1016/j.tins.2017.03.006

17. Gusev EY, Zotova NV. Cellular stress and general pathological processes. Curr Pharm Des. 2019; 25(3): 251-297. DOI: 10.2174/1381612825666190319114641.

18. Han H., Mann A., Ekstein D., Eyal S. Breaking Bad: the Structure and Function of the

- Blood-Brain Barrier in Epilepsy. *AAPS J.* 2017. Vol. 19. P. 973-988. doi: 10.1208/s12248-017-0096-2
19. Hippensteel J., Uchimido R., Tyler P., Burke R., Han X., Zhang F. et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation // *Crit. Care.* 23. 1, 259. doi:10.1186/s13054-019-2534-2
20. Holcomb J., Tilley B., Baraniuk S., Fox E., Wade C., Podbielski J. Transfusion Of Plasma, Platelets, And Red Blood Cells In A 1:1:1 vs A 1:1:2 Ratio And Mortality In Patients With Severe Trauma: The PROPPR Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 313 (2015). P. 471-482
21. Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, et al. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Ann Surg.* 2017; 265(3): 597-603. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001751.
22. Karamysheva A. Mechanisms of angiogenesis // *Biochemistry.* 2008. Vol. 73. P.751-762.
23. Kuessel L., Husslein H., Montanari E., Kundi M., Himmler G., Binder J., et al. Dynamics of soluble syndecan-1 in maternal serum during and after pregnancies complicated by preeclampsia: A nested case control study // *Clin. Chem. Lab. Med.* Vol. 58. P.50–58. doi:10.1515/cclm-2019-0686
24. Li X., Zhu J., Liu K., Hu Y., Huang K., Pan S. Heparin ameliorates cerebral edema and improves outcomes following status epilepticus by protecting endothelial glycocalyx in mice. *Experimental Neurology.* Vol. 330. 2020.
25. McDonald SJ, Sun M, Agoston DV, Shultz SR. The effect of concomitant peripheral injury on traumatic brain injury pathobiology and outcome. *J Neuroinflammation.* 2016; 13(1): 90. DOI: 10.1186/s12974-016-0555-1.
26. Moore E., Moore H., Kornblith L., Neal M., Hoffman M., Mutch N., et al. Trauma-induced coagulopathy // *Nat Rev Dis Primers.* 2021. Vol. 7. P.1-23. doi: 10.1038/s41572-021-00264-3
27. Naumann D., Hazeldine J., Davies D., Bishop J., Midwinter M., Belli A., Endotheliopathy Of Trauma Is An On-Scene Phenomenon, And Is Associated With Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Prospective Observational // *Study-Shock.* 49. 2018. P. 420-428
28. Naumann D., Hazeldine J., Midwinter M., Hutchings S., Harrison P. Poor microcirculatory flow dynamics are associated with endothelial cell damage and glycocalyx shedding after traumatic hemorrhagic shock // *J Trauma Acute Care Surg.* 2018. Vol. 84. P. 8. DOI: 10.1097/TA.0000000000001695
29. Nelson A., Berkestedt I., Bodelsson M. Circulating glycosaminoglycan species in septic shock // *Acta Anaesth Scand.* 2014. Vol. 58. p. 36–43. DOI: 10.1111/aas.12223
30. Ostrowski S., Windelov N. Ibsen M., Haase N., Perner A, Johansson P. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study // *J Crit Care.* 2013. Vol. 28. P.1-11. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.09.003
31. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury // *Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology.* 2022 9. DOI: 10.3389/fmed.2022.898592
32. Perucci L., Corrêa M., Dusse L., Gomes K., Sousa L. Resolution of inflammation pathways in preeclampsia-a narrative review // *Immunol. Res.* 2017. Vol. 65. P.774–789.
33. Piotti A., Novelli D., Meessen JM, Ferlicca D., Coppolecchia S., Marino A., et al. Endothelial damage in septic shock patients as evidenced by circulating syndecan-1, sphingosine-1-phosphate and soluble VE-cadherin: a substudy of ALBIOS // *Crit Care.* 2021. 25:113. DOI 10.1186/s13054-021-03545-1
34. Polites S., Moody S., Williams R., Kayton M., Alberto E., Burd R. Timing And Volume Of Crystalloid And Blood Products In Pediatric Trauma: An Eastern Association For The Surgery Of Trauma Multicenter Prospective Observational Study // *Trauma Acute Care Surg.* 2020. Vol. 82. P. 36-42
35. Rapkiewicz A., Mai X., Carsons S., Pittaluga S., Kleiner D., Berger J. et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series // *EclinicalMedicine.* 2020. 24:100434. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100434
36. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K., Sackarnd J., Tepasse P-R, Fobker M, et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study // *Angiogenesis.* 2021. 24:145-57. DOI: 10.1007/s10456-020-09753-7
37. Singer M., Deutschman C., Seymour C., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 315:801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
38. Tomimatsu T., Mimura K., Matsuzaki S., Endo M., Kumasawa K., Kimura T. (2019). Preeclampsia: Maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 (17), E4246. doi:10.3390/ijms20174246
39. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis // *Crit. Care.* 2019. Vol. 23. P.16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6
40. Weissgerber T., Garcia-Valencia O., Milic N., Codsi E., Cubro H., Nath M. C., et al. Early onset preeclampsia is associated with glycocalyx degradation and reduced microvascular perfusion // *J. Am. Heart Assoc.* 2019. Vol. 8. e010647. doi:10.1161/JAHA.118.010647
41. Yang T., Guo R., Zhang F. Brain perivascular macrophages: Recent advances and implications in health and diseases // *CNS Neurosci Ther.* 2019. Vol. 25. P. 318-1328.
42. Zhang D., Li L., Chen Y., Ma J., Yang Y., Aodeng S., et al. Syndecan-1, an indicator of endothelial glycocalyx degradation, predicts outcome of patients admitted to an ICU with COVID-19 // *Mol Med.* 2021. 27:151. doi: 10.1186/s10020-021-00412-1
43. Zotova NV, Zhuravleva YV, Zubova TE, Gusev EYu. Integral estimation of systemic inflammatory response under sepsis. *Gen Physiol Biophys.* 2020; 39(1): 13-26. DOI: 10.4149/gpb_2019043.

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.21

УДК 616-006:575.1

ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»: **МИНГАЖЕВА Эльвира Тагировна** – к.б.н., с.н.с., elvira.f91@mail.ru, **ФЕДОРОВА Юлия Юрьевна** – к.б.н., с.н.с., fedorova-y@yandex.ru, **НУРГАЛИЕВА Альфия Хаматьяновна** – к.б.н., с.н.с., alfiyakh83@gmail.com, **ВАЛОВА Яна Валерьевна** – м.н.с., Q.juk@yandex.ru, **АНДРЕЕВА Екатерина Анатольевна** – аспирант, ekaterinabiology@yandex.ru, **САГИТОВА Алина Валерьевна** – магистр, sagitova.lina2014@yandex.ru, **ПРОКОФЬЕВА Дарья Симоновна** – к.б.н., зав. лаб., dager-glaidd@yandex.ru.

ФАИСХАНОВА Раня Разяповна – к.м.н., врач-онколог ГАУЗ МЗ РБ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа, rancho111@mail.ru; **САКАЕВА Дина Дамировна** – д.м.н., проф. Башкирского ГМУ, ddsakaeva@bashgmu.ru; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камильевна** – д.б.н., проф., акад. АН Республики Башкортостан, член-корр. РАО, директор ИБГ УФИЦ РАН, г. Уфа, elzakh@mail.ru,

Э.Т. Мингажева, Ю.Ю. Федорова, А.Х. Нургалиева, Я.В. Валова, Е.А. Андреева, А.В. Сагитова, Р.Р. Фаисханова, Д.Д. Сакаева, Э.К. Хуснутдинова, Д.С. Прокофьева

РОЛЬ МИКРОРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

В данном обзоре собраны и обобщены литературные данные, накопленные за последние несколько лет, об участии микроРНК в патогенезе, прогрессировании и метастазировании рака яичников, а также их роли в возникновении множественной лекарственной устойчивости, рассмотрена их возможность использования в качестве прогностических и диагностических биомаркеров.

Ключевые слова: рак яичников, микроРНК, онкогенетика, лекарственная устойчивость и чувствительность, метилирование.

This review collects and summarizes the literature data accumulated over the past few years on microRNA involvement in pathogenesis, progression and metastasis of ovarian cancer, as well as their role in the emergence of multidrug resistance, and considers their possibility of use as prognostic and diagnostic biomarkers.

Keywords: ovarian cancer, microRNA, oncogenetics, drug resistance and sensitivity, methylation.