

УДК 616.13/14-002-092+616.98:578.834.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-5-15

Е. Н. САЗОНОВА^{1, 2}, К. В. ЖМЕРЕНЕЦКИЙ¹,
Е. Ю. ЖИВОТОВА¹, И. Г. ЯКОВЕНКО¹

Эндотелиопатия и системное воспаление: обратимость причинно-следственных связей в патологической функциональной системе (обзор литературы)

¹ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Хабаровск, Россия 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

² Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49/1
E-mail: sazen@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.08.22 г.; принята к печати 03.10.22 г.

Резюме

Рассмотрено участие эндотелия и эндотелиального гликокаликса в системной воспалительной реакции. Роль эндотелия в механизмах воспаления двояка и зависит от характера воспалительного процесса в организме. Реакция эндотелиоцитов на локальное воспаление имеет физиологический регулируемый характер и направлена на успешную элиминацию патогена, восстановление тканевого гомеостаза. При системном воспалении эндотелий является наиболее «страдающей» структурой организма. Вместе с тем эндотелиоциты могут выступать в роли источника медиаторов системного воспаления, поддерживая патологический воспалительный процесс. Обсуждается проблема генерализации воспаления, при котором возникающая эндотелиопатия замыкает порочный круг, являясь и следствием системного воспаления, и причиной его пролонгирования и усиления. Наиболее демонстративно связь повреждения эндотелия и системного воспаления проявилась в патогенезе новой коронавирусной инфекции. Предшествующая эндотелиальная дисфункция обуславливает тяжелое течение COVID-19 с развитием «цитокинового шторма» и коагулопатии, способных привести к гибели организма. Инфекция SARS-CoV-2 индуцирует длительную эндотелиальную дисфункцию, регистрируемую после элиминации вируса из организма. Предполагается, что эффективным подходом к профилактике тяжелых форм COVID-19 может быть раннее выявление повреждения эндотелия регистрацией в крови пациентов маркеров распада эндотелиального гликокаликса. Лекарственные средства, обладающие эндотелийпротективным эффектом, способны уменьшить риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и нивелировать проявления long-COVID.

Ключевые слова: эндотелиопатия, воспаление, COVID-19

Для цитирования: Сазонова Е. Н., Жмеренецкий К. В., Животова Е. Ю., Яковенко И. Г. Эндотелиопатия и системное воспаление: обратимость причинно-следственных связей в патологической функциональной системе (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):5–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-5-15.

UDC 616.13/14-002-092+616.98:578.834.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-5-15

Е. N. SAZONOVA^{1, 2}, K. V. ZHMERENETSKY¹,
E. Yu. ZHIVOTOVA¹, I. G. YAKOVENKO¹

Endotheliopathy and systemic inflammation: reversibility of cause-and-effect relationship in the pathological functional system (review of literature)

¹ Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia

35, Muravyva-Amurskogo str., Khabarovsk, Russia, 680000

² Khabarovsk branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration», Khabarovsk, Russia 49/1, Voronezhskaya str., Khabarovsk, Russia, 680022

E-mail: sazen@mail.ru

Received 24.08.22; accepted 03.10.22

Summary

The review considers the involvement of the endothelium and endothelial glycocalyx in the systemic inflammatory response. The role of the endothelium in the inflammation is ambivalent and depends on the nature of the inflammatory process. The physiological response of endothelial cells to local inflammation is necessary to successfully eliminate the pathogen and restore the tissue homeostasis. In systemic inflammation, the endothelium is the most «suffering» structure of the body. However, endothelial cells

can be a source of systemic inflammatory mediators, supporting the pathological inflammatory process. The problem of generalization of inflammation is discussed where endotheliopathy develops and closes the vicious circle, being both a consequence of systemic inflammation and the cause of its prolongation and intensification. In the pathogenesis of a new coronavirus infection the relationship between endotheliopathy and systemic inflammation was most clearly manifested. Preceding endothelial dysfunction causes a severe course of COVID-19 with a «cytokine storm» and coagulopathy that can lead to the death. SARS-CoV-2 infection induces long-term endothelial dysfunction, which is recorded even after the virus elimination. The early detection of blood level of endothelial glycocalyx damage markers (i. e. syndecan-1, glycosaminoglycans like heparan sulfate and hyaluronic acid) may seem to be an effective approach to the prevention of severe forms of COVID-19. Endothelial-protective drugs can reduce the risk of severe new coronavirus infection and eliminate the manifestations of long-COVID.

Keywords: endotheliopathy, inflammation, COVID-19

For citation: Sazonova E. N., Zhmerenetsky K. V., Zhihotova E. Yu., Yakovenko I. G. Endotheliopathy and systemic inflammation: reversibility of cause-and-effect relationship in the pathological functional system (review of literature). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(4):5–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-5-15.

Общая характеристика эндотелия, эндотелиального гликокаликса и эндотелиальной дисфункции

Сосудистый эндотелий представляет собой гигантский «орган» с общей площадью поверхности 3000–6000 м² и массой около 1,8 кг, пронизывающий весь организм человека и включающий в себя $(1-6) \cdot 10^{13}$ эндотелиоцитов [1, 2]. Эндотелий – это «первая линия» защиты клеток организма от повреждающих факторов, циркулирующих в крови. Важнейшей функцией эндотелия является образование и выделение в кровь биологически активных веществ (БАН) – вазоконстрикторов и вазодилататоров, прокоагулянтов и антикоагулянтов, факторов роста и др. [3]. Среди этих факторов – вещества различной химической природы: оксид азота (NO), метаболиты арахидоновой кислоты (простаглицлин), пептидные вещества (эндотелин, уротензин, натрийуретический пептид С-типа, аденомедуллин), аденозин, пурины, активные кислородные метаболиты (АКМ) [4]. Химическая природа выделяемого эндотелием вазодилатора – гиперполяризующего фактора (EDHF) – до сих пор не ясна [5]. Вазоконстрикторные и вазодилатирующие вещества эндотелия обеспечивают паракринную и эндокринную модуляцию кровотока.

Значимую роль в функционировании эндотелия играет его гликокаликс – надмембранный слой, преимущественно углеводной природы, выстилающий интимальную поверхность кровеносного сосуда. Толщина эндотелиального гликокаликса может быть оценена по величине неперфузируемого пристеночного слоя. Поэтому сублингвальное неинвазивное обследование кровотока в микроциркуляторном русле человека позволяет оценить толщину гликокаликса эндотелиоцитов [6]. Толщина эндотелиального гликокаликса варьирует от 0,1 до 1 мкм [7] и составляет в сосудах микроциркуляции до 20 % их площади сечения [8]. Главные компоненты гликокаликса – протеогликаны – связаны с надмембранными гликозаминогликанами, обеспечивающими значительный отрицательный заряд эндотелия, отталкивающий от интимальной поверхности в просвет кровеносного сосуда форменные элементы крови и молекулы белков [9]. Основным протеогликаном гликокаликса эндотелиоцитов (50–90 % от всех протеогликанов) является гепарансульфат [10].

Особенность эндотелиального гликокаликса – его динамическая изменчивость под влиянием самых

разнообразных факторов: от механического воздействия потока крови до циркулирующих метаболитов и БАН [11]. Гликокаликс эндотелиоцитов обеспечивает реакцию кровеносных сосудов на биофизические характеристики потока крови, прежде всего, механическую вязкостную силу, действующую параллельно поверхности эндотелия («напряжение сдвига») [12]. Уникальный механизм механотрансдукции обеспечивает саморегуляцию сосудистого тонуса. «Напряжение сдвига», выраженность которого зависит от особенностей потока крови, изменяет состояние гликокаликса эндотелиоцитов: механосенсорные молекулы через внутриклеточные домены запускают сигнальные пути, определяющие выброс вазоконстрикторов или вазодилататоров [7]. Механизм механотрансдукции включает в себя сигнальный путь: глипикан-1 (гепарансульфатный протеогликан гликокаликса эндотелиоцита) – трансмембранные белки PECAM-1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1) и VE-cadherin – эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). Продуцируемый eNOS оксид азота (NO) играет определяющую роль в нормальном функционировании сосудистой стенки. Усиление «напряжения сдвига» повышает экспрессию гена eNOS, вызывает быструю активацию фермента и NO-опосредованную вазодилатацию [13, 14].

Эндотелиальный гликокаликс обладает избирательной проницаемостью, регулируя поступление к мембране эндотелиоцитов высокомолекулярных соединений [12]. Барьерная функция эндотелия в значительной степени зависит от межклеточных соединений эндотелиоцитов, включающих плотные и адгезивные контакты [15]. Увеличение «напряжения сдвига» приводит к миграции (латеральной диффузии) и скоплению молекул глипикана-1 в области межклеточных контактов, что индуцирует реорганизацию подмембранного цитоскелета и «распластывание» эндотелиоцитов [16, 17]. В участках эндотелия, подвергающихся воздействию наибольшего потока крови, регистрируется максимальная плотность сиаловых кислот, которые определяют отрицательный заряд поверхности сосуда. Нейтрализация отрицательного заряда гликокаликса увеличивает сосудистую проницаемость [18]. Такой эффект вызывает удаление сиаловых кислот с эндотелия. Перфузия изолированных легких раствором фермента нейраминидазы, разрушающего остатки сиаловых кислот гликокаликса, приводит к 8-кратному повышению

проницаемости легочных капилляров с развитием отека легкого [19].

Эндотелиальный гликокаликс очень уязвим и способен разрушаться при воздействии гипоксии, гипергликемии, медиаторов воспаления. Быструю (в течение 6 ч) деструкцию эндотелиального гликокаликса вызывает гипергликемия. При сахарном диабете гипергликемия индуцирует потерю гепарансульфата с поверхности эндотелиоцитов, что нарушает механотрансдукцию «напряжения сдвига» и, соответственно, NO-опосредованную саморегуляцию сосудистого тонуса [20]. Это определяет «фундаментальную разницу в механотрансдукции эндотелиальных клеток лиц, страдающих диабетом» [11]. При повреждении эндотелия в системном кровотоке появляются элементы гликокаликса, например, гепарансульфат и гиалуроновая кислота, что получило название «слушывающий стресс». Маркерами деструкции эндотелиального гликокаликса служат повышенный уровень в крови синдекана-1, глюкозаминогликанов типа гепарансульфата и гиалуроновой кислоты [21], что может быть выявлено с помощью иммуноферментного анализа сыворотки крови пациентов.

Таким образом, эндотелий и его гликокаликс являются важнейшей частью системы саморегуляции состояния кровеносных сосудов в зависимости от особенностей потока крови. Нарушение функционирования эндотелия, дисбаланс синтеза эндотелием вазоконстрикторных и вазодилатирующих веществ, прокоагулянтов и антикоагулянтов с формированием вазоконстрикторного, провоспалительного и протромботического фенотипа эндотелиоцитов определяется термином «эндотелиальная дисфункция». Важнейшим проявлением и результатом эндотелиальной дисфункции является ремоделирование тканей сосуда с усиленной пролиферацией гладких миоцитов и отложением внеклеточного матрикса [4]. Ведущим патогенетическим звеном в дисфункции эндотелия считают нарушение образования и биодоступности NO. Иногда эндотелиальную дисфункцию определяют как недостаточность образования эндотелиоцитами NO [14]. Среди причин дефицита NO в паракринной системе «эндотелиоцит – гладкий миоцит кровеносного сосуда» особое место занимает окислительный стресс. При окислительном стрессе наблюдается как снижение образования NO, так и усиление его связывания супероксид-анион-радикалом [22]. Взаимодействие NO с супероксид-анион-радикалом приводит к формированию агрессивного пероксинитрита, повреждающего эндотелий. В физиологических условиях в эндотелиальном гликокаликсе присутствует «заякоренная» за гепарансульфатные протеогликаны внеклеточная супероксиддисмутаза (EC-SOD, SOD3). Ее антиоксидантное действие должно обеспечить нейтрализацию АКМ и предотвращение их взаимодействия с NO [23]. Деструкция гликокаликса нарушает антиоксидантный потенциал эндотелия. Последующее АКМ-индуцированное повреждение митохондрий эндотелиоцитов усиливает эндотелиальную дисфункцию [24].

В отечественных и зарубежных библиографических базах имеются многочисленные научные обзоры,

освещающие функционирование эндотелия в физиологических и патологических условиях, механизмы эндотелиальной дисфункции и ее патогенетическую роль в развитии различных видов патологии человека [11, 12, 18, 25–28]. Одним из наиболее актуальных, в связи с нерешенной проблемой эффективного лечения новой коронавирусной инфекции, мы считаем вопрос о роли эндотелия в системном воспалительном ответе организма. По мнению W. C. Aird et al. [29], эндотелий играет ключевую роль в патогенезе системного воспаления. Анализ этой проблемы посвящены дальнейшие разделы предлагаемого обзора литературы.

Роль эндотелия в реакции организма на системное воспаление

Роль эндотелия в механизмах воспаления в организме двойка и зависит от характера воспалительного процесса. Локальное воспаление – это защитная физиологическая реакция организма на повреждающий фактор, реализуемая через комплекс сосудистых и клеточных реакций. При локальном воспалении действие повреждающих провоспалительных факторов и медиаторов воспаления осуществляется с базального полюса эндотелиоцитов через базальную мембрану, которая может обеспечить «фильтрацию» повреждающих факторов. Реакция эндотелиоцитов на локальное воспаление имеет физиологически регулируемый характер и направлена на элиминацию патогена, восстановление тканевого гомеостаза [30].

При системном воспалении эндотелиоциты оказываются под влиянием многочисленных провоспалительных факторов, циркулирующих в крови и действующих на апикальную поверхность эндотелия. Гликокаликс эндотелиоцитов может в некоторой степени выполнять роль «фильтра», но, будучи очень уязвимым, быстро истончается и теряет свою защитную роль. При действии системного воспаления, независимо от локализации первичного очага, из-за циркуляции провоспалительных цитокинов и БАВ происходит генерализованное повреждение гликокаликса эндотелиоцитов. Концентрация провоспалительных цитокинов при системном воспалении является определяющим фактором в развитии эндотелиопатии, выраженность которой зависит от особенностей участка сосудистого русла. Например, эндотелий легочных капилляров особенно уязвим к воздействию системного воспаления из-за высокой проницаемости и значительной экспрессии молекул адгезии лейкоцитов [31]. Таким образом, эндотелий – это наиболее «страдающая» от воздействия системного воспаления структура организма. Вместе с тем сами эндотелиоциты могут выступать в роли источника медиаторов системного воспаления, поддерживая патологический процесс, что позволяет говорить об «иммунных функциях» эндотелия [26].

Повышенная проницаемость сосудистой стенки является ключевым патогенетическим звеном системного воспаления. «Избыточный» неконтролируемый иммунный ответ при системном воспалении приводит к повышенной проницаемости межклеточных контактов эндотелиоцитов с последующим

развитием отеков и гиповолемии [32]. Некоторые медиаторы воспаления, такие как гистамин, фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерлекин-1 (ИЛ-1), повышают проницаемость эндотелия благодаря уменьшению на мембране эндотелиоцитов количества молекул VE-кадгерина, обеспечивающих межклеточное взаимодействие. Механизм эффекта включает в себя активацию Src-семейства тирозинкиназ, которые фосфорилируют VE-кадгерин; интернализацию молекул кадгерина и уменьшение взаимодействия эндотелиоцитов [33, 34]. Усилению парацеллюлярного транспорта через эндотелий также способствует увеличение межклеточных промежутков из-за перестройки цитоскелета клеток и изменения их формы под влиянием провоспалительных цитокинов [35].

Острое системное воспаление приводит к быстрому повышению проницаемости эндотелия, в то время как хроническое системное воспаление индуцирует ремоделирование микроциркуляторного русла с изменением фенотипа эндотелиоцитов («дырявый» эндотелий) и формированием эндотелиальной дисфункции [36].

Значимую роль в повышении эндотелиальной проницаемости при системном воспалительном ответе играет система белков ангиопоэтинов. Ангиопоэтин-1 является эндогенным агонистом рецептора Tie2, который локализуется на эндотелиоцитах. В физиологических условиях взаимодействие ангиопоэтина-1 с Tie2 поддерживает нормальное функционирование эндотелия [37]. Внутриклеточная регуляторная ось «ангиопоэтин 1/Tie2» определяет функционирование межклеточных контактов эндотелиоцитов и целостность эндотелиального барьера [38]. Под влиянием провоспалительных цитокинов эндотелиоциты начинают активно продуцировать ангиопоэтин-2, который нарушает взаимодействие ангиопоэтина-1 с Tie2 [39]. В результате повреждается взаимодействие эндотелиоцитов. Кроме того, описана способность ангиопоэтина-2 индуцировать секрецию гепариназы с повреждением гликокаликса эндотелиоцитов. Все это повышает проницаемость эндотелиального барьера [40]. У пациентов с сепсисом, уже через несколько часов после начала септического состояния, на фоне снижения уровня ангиопоэтина-1 регистрируется повышение уровня ангиопоэтина-2 в крови в 100–200 раз. Соотношение концентрации ангиопоэтин-2/ангиопоэтин-1 считают одним из наиболее чувствительных прогностических критериев течения сепсиса [41].

Еще одним эндогенным БАВ, влияющим на функции эндотелия при системном воспалении, является 52-аминокислотный пептид аденомедуллин. Его плазменная концентрация значительно повышается у пациентов с сепсисом [42]. Аденомедуллин синтезируется эндотелиоцитами под воздействием провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО- α , а также под влиянием липополисахаридов бактерий. Роль аденомедулина при системном воспалении, скорее, защитная. Мыши, не способные синтезировать аденомедуллин из-за генетического дефекта, характеризуются повышенной сосудистой проницаемостью [43]. В экспериментальной модели сепсиса введение аденомедулина снижает проницаемость

эндотелия и повышает выживаемость подопытных животных [44].

Прокальцитонин, наряду с аденомедулином, может считаться ранним биомаркером бактериального системного воспаления, при котором имеют место эктопический синтез прокальцитонина во многих тканях [45] и, вследствие этого, повышение концентрации в крови пациентов. Прокальцитонин оказывает прямой цитотоксический эффект на эндотелиоциты [46]. Выявлена способность прокальцитонина индуцировать фосфорилирование VE-кадгерина Src-тирозинкиназами с нарушением межклеточных контактов эндотелия и резким повышением сосудистой проницаемости. Введение экспериментальным животным прокальцитонина в дозах, создающих концентрацию вещества, аналогичную его уровню в крови пациентов с сепсисом (10 нг/мл), вызывает повышение сосудистой проницаемости с развитием отека легких [47]. При системном воспалении наблюдается повышение плазменного уровня такого маркера повреждения эндотелия, как вазоконстриктор эндотелин-1 (ЭТ-1) [48]. Провоспалительный цитокин интерферон- γ повышает образование ЭТ-1, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию [49].

Системная воспалительная реакция всегда сопровождается окислительным стрессом – усилением генерации АКМ и ослаблением факторов антиоксидантной защиты. Это обусловлено тесной связью в эндотелиоцитах внутриклеточного сигнального пути ответа на провоспалительные стимулы с митохондриями как основными источниками АКМ [50]. При этом ухудшается биодоступность NO за счет его связывания с избыточно образующимися АКМ [51–53]. Взаимодействие NO и АКМ приводит к появлению крайне «агрессивного» пероксинитрита, который усугубляет воспалительные изменения в эндотелии; повышает адгезию нейтрофилов и тромбоцитов к эндотелию, индуцирует агрегацию тромбоцитов [3]. Сочетание эндотелиальной дисфункции и системного воспаления приводит к уменьшению чувствительности к антитромбоцитарным лекарственным средствам и сниженной эффективности антиагрегантной терапии у пациентов [54].

Уменьшение толщины гликокаликса эндотелия является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с сепсисом [6]. О разрушении гликокаликса эндотелия при сепсисе говорит повышение уровня гликозаминогликанов (ГАГ) в плазме крови [55] и моче пациентов [56]. У пациентов с сепсисом в сыворотке крови выявляют повышение концентрации специфического компонента эндотелиального гликокаликса – синдекана-1. Причем уровень синдекана-1 коррелирует с тяжестью состояния пациентов и летальностью [57]. Возникающая при системном воспалительном ответе дегградация гепарансульфата гликокаликса приводит к образованию его фрагментов, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и связываются с нейротрофином BDNF (brain-derived neurotrophic factor), вызывая когнитивные расстройства [58], характерные для многих видов системной патологии. Уменьшение толщины гликокаликса эндотелия при воспалении открывает молекулы адгезии на

мембране эндотелиоцитов для лейкоцитов и облегчает их трансэндотелиальную миграцию [59]. Экспрессия находящихся на эндотелиоцитах молекул-активаторов адгезии лейкоцитов (селектины, ICAM-1, VCAM-1) увеличивается под действием провоспалительных цитокинов [60], что «способствует лейкоцитарному роллингу и перемещению их в ткани, тем самым увеличивая воспалительный ответ» [3].

Активированные при системном воспалительном ответе нейтрофилы оказывают прямое повреждающее действие на эндотелиоциты. Кроме того, нейтрофилы способны образовывать внеклеточные «нейтрофильные ловушки» (NETs), которые индуцируют эндотелиопатию. В состав NETs входят внеклеточные гистоны, являющиеся DAMP (damage-associated molecular patterns) – активаторами Toll-like-рецепторов (TLR) на мембранах эндотелиоцитов [61]. Эндотелиоциты способны распознать циркулирующий DAMP с помощью TLR и инициировать систему врожденного иммунного ответа [62]. При этом невысокие концентрации NETs через TLR 4-го типа стимулируют выделение эндотелиоцитами провоспалительных цитокинов [63], что приводит к дальнейшему усилению воспалительного ответа по принципу положительной обратной связи. С повышением концентрации NETs происходит их взаимодействие уже с двумя типами TLR на мембране эндотелиоцитов: с TLR 2-го типа и TLR 4-го типа. Это усугубляет эндотелиопатию с усилением адгезии и агрегации тромбоцитов [61]. Более того, NETs способны формировать поры в мембране эндотелиоцитов, приводя к входу в клетки ионов Ca и гибели эндотелиоцитов [64]. Повреждающее влияние на эндотелий оказывают также ферменты, входящие в состав NETs. Особую роль при этом играют матриксные металлопротеиназы (MMP-2 и MMP-9) [65].

Таким образом, системное воспаление, активация процесса образования «нейтрофильных ловушек» и эндотелиопатия – это связанные процессы, усиливающие друг друга и формирующие порочный круг. Показано, что ингибиторы TLR4 предотвращают воздействие NETs на эндотелиоциты и улучшают прогноз при сепсисе [66]. Интересно, что ингибирующее влияние на NETs оказывают низкие дозы гепарина (250 ед./кг), в то время как высокие концентрации гепарина могут, напротив, активировать «нейтрофильные ловушки» [67].

Генерализованное нарушение барьерной функции эндотелия при системном воспалительном ответе приводит к отеку тканей, повышению интерстициального гидростатического давления, что затрудняет обменные процессы в микрососудистом русле [68], усугубляет гипоксию и окислительный стресс. Работает «порочный круг» причинно-следственных связей: воспаление повреждает эндотелий, который поставляется медиаторы воспаления, провоспалительные цитокины. «Деградация гликокаликса медиаторами воспаления является лишь триггером дальнейших воспалительных процессов, запускающих и поддерживающих потенциально разрушительный механизм обратной связи» [69]. Сочетание системного воспаления с эндотелиальной дисфункцией считают потенцирующими друг друга факторами, приводящими к ремоделирова-

нию кровеносных сосудов (замещению эластических волокон сосудистой стенки коллагеновыми), увеличению жесткости сосудистой стенки [70].

Эндотелий может вовлекаться в системный воспалительный ответ не только вторично, за счет циркулирующих провоспалительных агентов. Эндотелиоциты являются «мишенью» для большинства вирусов – герпесвирусов, аденовирусов, вирусов кори и парагриппа, цитомегаловирусов, SARS-CoV-2 и др. [69]. Вирусы «используют» гликозаминогликаны гликокаликса эндотелиоцитов (прежде всего, сиаловые кислоты) для прикрепления к клеточной поверхности [71, 72]. Это определяет особую роль эндотелия в патогенезе вирусных заболеваний. Вирус-инфицированные эндотелиоциты могут быть первичными источниками провоспалительных агентов, инициируя системный воспалительный ответ.

Эндотелиопатия в патогенезе COVID-19

Роли повреждения эндотелия в патогенезе новой коронавирусной инфекции посвящены многочисленные обзоры научной литературы, число которых по запросу «COVID-19 и эндотелиальная дисфункция (COVID-19 and endothelial dysfunction)» за 2020–2022 гг. в библиографической базе данных Pubmed составляет 480 публикаций. Поэтому мы хотели бы отметить некоторые, наиболее важные, с нашей точки зрения, аспекты состояния эндотелия при COVID-19.

SARS-CoV-2 связывается с молекулой ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2), который присутствует на эндотелиоцитах. Связь SARS-CoV-2 с АПФ2 на мембране возможна только в присутствии гепарансульфата – одного из основных компонентов гликокаликса эндотелиоцитов [73]. Именно гепарансульфат в этом взаимодействии выполняет функцию адгезивной молекулы [74].

Взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ2 на эндотелиоцитах ингибирует активность этого фермента. Дефицит АПФ2 приводит к нарушению трансформации ангиотензина II в ангиотензин-1–7. Одна из функций ангиотензина-1–7 – через специфические рецепторы снижать активность внутриклеточного сигнального пути воспалительного ответа, т. е. оказывать противовоспалительный эффект [50]. При COVID-19 нарушается соотношение ангиотензин-2/ангиотензин-1–7: имеет место значительное повышение концентрации провоспалительного ангиотензина-2 («ангиотензиновый шторм») и уменьшение количества противовоспалительного ангиотензина-1–7. Таким образом, при COVID-19 провоспалительная направленность функционирования организма предопределена особенностями рецепторного сигнального пути.

Вирус SARS-CoV-2 непосредственно поражает клетки сосудистого эндотелия в различных сосудистых бассейнах, вызывая гибель эндотелиоцитов и эндотелиопатию [75]. При аутопсии пациентов, умерших от COVID-19, в эндотелиальных клетках выявляют вирусные структуры [76]. Повреждение эндотелия считают ключевым патогенетическим механизмом COVID-19. Тяжелое течение COVID-19 сопровождается генерализованным разрушением эндотелиального гликокаликса. При этом

увеличивается гепараназная активность плазмы крови. Растворенный в плазме гепарансульфат проявляет свойства DAMP-молекул, запуская через TLR эндотелиоцитов воспалительный ответ [77].

Вовлеченность эндотелия в жизнедеятельность любого органа и ткани определяет многочисленность мишеней новой коронавирусной инфекции. У пациентов с COVID-19 наблюдается повышенное количество эндотелиоцитов, циркулирующих в кровотоке вследствие повреждения и потери связи с базальной мембраной [78]. Циркулирующие эндотелиоциты, инфицированные SARS-CoV-2, могут способствовать дальнейшей генерализации инфекции. В физиологических условиях немногочисленные погибшие эндотелиальные клетки удаляются кровотоком и быстро заменяются регенерированными эндотелиальными клетками. При COVID-19 повреждение эндотелия происходит генерализованно и очень быстро, значительно опережая процесс восстановления [78]. Нарушение целостности эндотелиальной выстилки способно снизить эффективность саморегуляции сосудистого тонуса, связанной с выработкой NO и других БАВ. Более того, разрушение эндотелиального барьера позволяет агрегирующимся тромбоцитам приближаться к гладкомышечным клеткам сосудов и вызывать сокращение последних посредством высвобождения тромбоксана A2 и серотонина. Запускается тромбоцитарно-сосудистая фаза гемостаза, приводящая к образованию характерных для COVID-19 микротромбов. Эндотелиоциты, инфицированные SARS-CoV-2, характеризуются высокой экспрессией фактора фон Виллебранда (vWF) [79]. Это способно не только увеличить риск тромбоза, но и индуцировать гипервоспалительный ответ, так как vWF повышает адгезию лейкоцитов к эндотелию.

Сформировался взгляд на COVID-19 как на эндотелиопатию, индуцирующую системное воспаление, «цитокиновый шторм», оксидативный стресс и коагулопатию, а, следовательно, определяющую характер течения заболевания, развитие мультиорганной недостаточности, летальность [80]. Поэтому пациенты, имеющие коморбидный фон с эндотелиальной дисфункцией (ожирение, гипертония, сахарный диабет), имеют риск наиболее тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [81]. Тяжелое течение COVID-19 при ожирении связано с нарушенным метаболизмом жировой ткани и инсулинорезистентностью, которые определяют измененное высвобождение адипоцитокинов, искаженный иммунный ответ с формированием системного воспаления [82]. По данным литературы [83], ожирение сопровождается повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-8. 84 % лиц с избыточной массой тела или ожирением имеют признаки эндотелиальной дисфункции. Сочетание иммунологического дисбаланса, эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтной направленности гемостаза, характерные для ожирения, создают крайне неблагоприятный коморбидный фон для течения новой коронавирусной инфекции.

Интересно, что тяжесть течения COVID-19 имеет низкую корреляцию с уровнем «вирусной нагрузки»

[84] и в большей степени зависит от выраженности «цитокинового шторма» как проявления неадекватной системной воспалительной реакции [50]. Воспалительный ответ сопровождается выработкой цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, M-CSF, G-CSF, GM-CSF, IP-10, IFN- γ , MCP-1, MIP 1- α , фактора роста гепатоцитов (HGF), ФНО- α и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)), уровни которых коррелируют с тяжестью состояния пациентов и оцениваются, как аномально высокие [83, 85–87]. Применение антител, нейтрализующих ФНО- α и интерферон- γ , повышает выживаемость животных во время «цитокинового шторма» при COVID-19 [88]. Выработка цитокинов и формирующийся «цитокиновый шторм» усугубляют деградацию эндотелиоцитов и активируют каспазо-зависимый апоптоз и некроптоз эндотелиоцитов [75, 89]. Эндотелиопатия малого круга кровообращения с резким усилением сосудистой проницаемости является важной частью патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [50].

Маркеры системного воспаления, описанные выше, участвуют в патогенезе COVID-19. Так, высокий уровень ангиопоэтина-2 зарегистрирован у пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии [90]. Отмечено, что уровень ангиопоэтина-2 у пациентов имеет сильную положительную корреляцию с острым респираторным дистресс-синдромом и прогрессирующим сепсисом и определяет риски летальности. Высокий уровень ангиопоэтина-2 у пациентов с COVID-19 – прямое показание для госпитализации в отделение интенсивной терапии [90].

Прокальцитонин является ранним маркером не только системного бактериального воспаления. Повышение концентрации прокальцитонина у пациентов с COVID-19 сопровождается 5-кратным повышением риска тяжелого течения инфекции [91] и может быть показателем тяжести состояния пациентов [92].

Инфекция SARS-CoV-2 индуцирует длительную эндотелиопатию, регистрируемую длительное время после элиминации вируса из организма. Повышенный уровень циркулирующих эндотелиальных клеток определяется у пациентов не только в острой фазе COVID-19 [77], но и у реконвалесцентов [93]. О долгосрочной эндотелиальной дисфункции свидетельствуют высокие концентрации эндотелина-1 в крови пациентов через 3 месяца после COVID-19 [94].

Имеются указания на важнейшую роль в патогенезе «long COVID-19» повреждения митохондрий эндотелиоцитов и связанного с этим тяжелого и длительного окислительного стресса. Причиной развития «хронического» окислительного стресса может быть нарушение работы митохондрий при COVID-19: повреждение работы электронной цепи митохондрий, уменьшение образования АТФ, «энергетический голод» клетки, а также генерация избытка АКМ эндотелиоцитами [50]. АКМ через особый внутриклеточный сигнальный путь (редокс-сигнализацию) активируют транскрипционный фактор NF- κ B, который индуцирует образование провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) [95].

Таким образом, при COVID-19 за счет многочисленных положительных обратных связей формируется самоусиливающаяся патологическая функциональная система, приводящая к эндотелиопатии и системному воспалительному ответу чрезвычайной повреждающей силы.

Причиной смерти в более поздние сроки болезни COVID-19 пациентов, преодолевших «цитокиновый шторм» и воспалительную гиперреакцию, нередко становятся тяжелые бактериальные инфекции, характеризующиеся крайне низкой эффективностью антибактериальной терапии. Обобщая имеющиеся гипотезы, можно предположить, что, наряду с ДВС-синдромом, который является «коагулопатией потребления», при COVID-19 развивается «иммунопатия потребления». По мнению Ю. Л. Шевченко и др. [69], виремия может быть «инициализирующим фактором, запускающим каскад изменений, который в присутствии транзиторной бактериемии приводит к фиксации бактерий на подготовленном и „взрыхленном“ эндотелии».

Есть ли возможность защитить эндотелий при новой коронавирусной инфекции и тем самым нивелировать возможность ее тяжелого течения? Защитным эффектом от воспалительного повреждения эндотелия обладают некоторые алиментарные антиоксиданты, например, ресвератрол и кверцетин [96]. В эксперименте было показано, что эндотелийпротективное действие ресвератрола связано с повышением активности eNOS [97]. Ингаляционный анестетик севофлуран оказывает протективный эффект при гипоксическом поражении эндотелиального гликокаликса [98]. Ответную реакцию эндотелиоцитов на воспалительный процесс подавляет сулодексид – комбинация двух природных гликозаминогликанов. Это вещество восстанавливает целостность эндотелия, отрицательный заряд и толщину эндотелиального гликокаликса [69]. Уменьшить разрушение гликокаликса эндотелия можно введением альбумина [99] и глюкокортикоидов [100]. Защитный эффект на эндотелиальный гликокаликс оказывает гепарин, который действует как гепараназный ингибитор. Кофактор гепарина антитромбин-3 уменьшает воспаление и защищает гликокаликс эндотелия от энзиматической дегградации [101]. Таким образом, учитывая значимую роль эндотелиопатии в патогенезе COVID-19, есть основания надеяться, что лекарственные средства, обладающие эндотелийпротективным эффектом, способны уменьшить риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и нивелировать проявления long-COVID.

Заключение

Эндотелий, как избирательно проницаемый барьер между кровью и тканевым компартментом в микроциркуляторном русле, является важнейшим участником защитного процесса локального воспаления. Однако при генерализации воспаления возникающая эндотелиопатия замыкает порочный круг, являясь и следствием системного воспаления, и причиной его пролонгирования и усиления. Полифункциональность эндотелия определяет многофакторные последствия его повреждения. Возникают нарушения базовых про-

цессов жизнедеятельности организма – оптимального кислородного обеспечения тканей и органов, регуляции тонуса кровеносных сосудов и агрегатного состояния крови. Процесс приобретает дезадаптивный патологический характер и способен привести к гибели организма. Наиболее демонстративно связь эндотелиопатии и системного воспаления проявилась в патогенезе новой коронавирусной инфекции. Повреждение эндотелия непосредственно обуславливает механизмы тяжелого течения COVID-19 с развитием «цитокинового шторма» и коагулопатии. Эффективным подходом к профилактике тяжелых форм COVID-19 может быть раннее выявление повреждения эндотелия регистрацией в крови пациентов маркеров распада эндотелиального гликокаликса, таких как синдекан-1, глюкозаминогликаны типа гепарансульфата и гиалуроновая кислота, а также введение в схемы лечения пациентов лекарственных средств с эндотелийпротективным действием.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Эндотелий: функция и дисфункция / З. А. Лупинская, А. Зарифьян, Т. Ц. Гурович, С. Г. Шлейфер. – Бишкек: КРСУ, 2008. – 373 с. [Lupinskaya ZA, Zarif'yan AG, Gurovich TT, Shleifer SG. *Endothelium. Function and dysfunction*. Bishkek, Kyrgyz State Medical Academy, 2008:373. (In Russ.)].
2. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke R-P, Jung F. *Vascular Endothelial Cell Biology: An Update // Int. J. Mol. Sci.* 2019;(20):4411. Doi: 10.3390/ijms20184411.
3. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции in vitro / П. Е. Калинин, И. А. Сучков, Н. В. Короткова, Н. Д. Мжаванадзе // *Гены и клетки*. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 22–32. [Kalinin RE, Suchkov IA, Korotkova NV, Mzhavanadze ND. *The research of the molecular mechanisms of endothelial dysfunction in vitro // Genes & Cells*. 2019;14(1):22–32. (In Russ.)]. Doi: 10.23868/201903003.
4. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. *Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;(60):1455–1469. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.082.
5. Kant S, Sellke F, Feng J. *Metabolic regulation and dysregulation of endothelial small conductance calcium activated potassium channels // Eur. J. Cell. Biol.* 2022; 101(2):151208. Doi: 10.1016/j.ejcb.2022.151208.
6. Beurskens DM, Bol ME, Delhaas T, van de Poll MC, Reutelingsperger CP, Nicolaes GA, Sels JE. *Decreased endothelial glycocalyx thickness is an early predictor of mortality in sepsis // Anaesth Intensive Care.* 2020; 48(3):221–228. Doi: 10.1177/0310057X20916471.
7. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. *Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: Acute deficits, but great potential. // Cardiovasc. Res.* 2010;87(2):300–310. doi: 10.1093/cvr/cvq137.
8. Турашев А. Д., Максименко А. В. Эндотелиальный гликокаликс в функционировании микроциркуляторного русла // *Кардиолог. вестн.* – 2009. – № 2. – С. 59–65. [Turashov AD, Maksimenko AV. *Endothelial glycocalyx in the functioning of the microcirculatory bed // Kardiologicheskij vestnik.* 2009;4(2(16)):59–65. (In Russ.)]. ID: 20148792.
9. Yuan SY, Rigor RR. *Regulation of endothelial barrier function. Colloquium Series on Integrated Systems Physiol-*

ogy // *From Molecule to Function*. 2011;(146). Doi: 10.4199/CO0025ED1V01Y201101ISP013.

10. Suzuki A, Tomita H, Okada H. Form follows function: The endothelial glycocalyx // *Transl Res*. 2022;(247):158–167. Doi: 10.1016/j.trsl.2022.03.014.

11. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, В. Г. Гудымович, Т. Ю. Черняго // *Вестн. национального медико-хирург. центра им. Н. И. Пирогова*. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 107–112. [Shevchenko YuL, Stojko YuM, Gudymovich VG, Chernyago Tyu. Endothelial glycocalyx in ensuring the functioning of the cardiovascular system // *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(1):107–112. (In Russ.)]. Doi: 10.25881/BPNMSC.2020.60.73.019.

12. Максименко А. В., Турашев А. Д. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2011. – № 2. – С. 4–17. [Maksimenco AV, Turashev AD. Functions and state of endothelial glycocalyx in the norm and pathology conditions // *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2011;(2):4–17. (In Russ.)]. ID: 16259946.

13. Jin ZG, Ueba H, Tanimoto T, Lungu AO, Frame MD, Berk BC. Ligand-independent activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 by fluid shear stress regulates activation of endothelial nitric oxide synthase // *Circ. Res*. 2003;(93):354–363. Doi: 10.1161/01.RES.0000089257.94002.96.

14. Tzima E, Irani-Tehrani M, Kiosses WB, Dejana E, Schultz DA, Engelhardt B, Cao G, DeLisser H, Schwartz MA. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress // *Nature*. 2005;4(37):426–431. Doi: 10.1038/nature03952.

15. Opal SM, van der Poll T. Endothelial Barrier Dysfunction in Septic Shock. // *J. Intern. Med*. 2015;(277):277–293. Doi: 10.1111/joim.12331.

16. Zeng Y. Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signaling // *J. Cell. Mol. Med*. 2017;21(8):1457–1462. Doi: 10.1111/jcmm.13081.

17. Власов Т. Д., Лазовская О. А., Шиманьски Д. А. и др. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2020. – № 1. – С. 5–16. [Vlasov TD, Lazovskaya OA, Shimanski DA, Nesterovich II, Shaporova NL. The endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their use in endothelial dysfunction assessment // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(1):5–16. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16.

18. Kolářová H, Vítěček J, Černá A, Černík M, Příbyl J, Skládal P, Potěšil D, Ihnatová I, Zdráhal Z, Hampl A, Klinke A, Kubala L. Myeloperoxidase Mediated Alteration of Endothelial Function Is Dependent on Its Cationic Charge // *Free Radic. Biol. Med*. 2021;(162):14–26. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.008.

19. Cioffi DL, Pandey S, Alvarez DF, Cioffi EA. Terminal sialic acids are an important determinant of pulmonary endothelial barrier integrity // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2012;302(10):1067–1077. Doi: 10.1152/ajplung.00190.2011.

20. Lopez-Quintero SV, Cancel LM, Pierides A, Antonetti D, Spray DC, Tarbell JM. High glucose attenuates shear-induced changes in endothelial hydraulic conductivity by degrading the glycocalyx // *PLoS One*. 2013;8(11):e78954. Doi: 10.1371/journal.pone.0078954.

21. Сокологорский С. В. Гликокаликс – рождение новой клинической парадигмы // *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)*. – 2018. – № 4. – С. 22–29. [Sokologorskiy SV. Glycocalyx – birth of a new clinical

paradigm // *The Russian journal of anaesthesiology and reanimatology*. 2018;(4):22–29. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/anaesthesiology201804122.

22. Федин А. И., Старых Е. П., Путилина М. В. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции // *Лечащий врач*. – 2015. – № 5. – С. 15. [Fedin AI, Staryh EP, Putilina MV, Staryh EV, Mironova OP, Badalyan KR. Endothelial dysfunction in patient with chronic brain ischemia and the possibilities of its pharmacological correction // *Lechashchij vrach*. 2015;(5):15. (In Russ.)]. ID: 23405438.

23. Faraci FM, Didion SP. Vascular protection: Superoxide dismutase isoforms in the vessel wall // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2004;24(8):1367–1373. Doi: 10.1161/01.ATV.0000133604.20182.cf.

24. Shaito A, Aramouni K, Assaf R, Parenti A, Orekhov A, El Yazbi A, Pintus G, Eid AH. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022;27(3):105. Doi: 10.31083/j.fbl2703105.

25. Степанова Т. В., Иванов А. Н., Терешкина Н. Е. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // *Клин. лаборатор. диагностика*. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 34–41. [Stepanova TV, Ivanov A.N., Tereshkina NE, Popiekhova EB, Lagutina DD. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance // *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019;64(1):34–41. (In Russ.)]. Doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41.

26. Власова Т. И., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2022. – № 21(2). – С. 4–15. [Vlasova TI, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelial dysfunction as the typical pathological state // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2022; 21(2):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.

27. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020; 36(2):307–321. Doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.

28. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications // *Angiology*. 2021;72(7):604–615. Doi: 10.1177/0003319720987752.

29. Aird WC. The Role of the Endothelium in Severe Sepsis and Multiple Organ Dysfunction Syndrome // *Blood*. 2003; (101):3765–3777. Doi: 10.1182/blood-2002-06-1887.

30. Серебренникова С. Н., Семинский И. Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе // *Сибир. мед. журн.* – 2008. – № 6. – С. 5–8. [Serebrennikova S, Seminsky I. The role of cytokines in the inflammatory process // *Siberian medical journal*. 2008;(6):5–8 (In Russ.)]. ID: 11717248.

31. Pries A.R., Kuebler W.M. Normal endothelium // *Handb. Exp. Pharmacol*. 2006;(176, Pt 1):1–40. Doi: 10.1007/3-540-32967-6_1.

32. Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Van Regenmortel N. Fluid Overload, de-Resuscitation, and Outcomes in Critically Ill or Injured Patients: A Systematic Review with Suggestions for Clinical Practice // *Anaesthesiol. Intensive Ther*. 2014;(46):361–380. Doi: 10.5603/AIT.2014.0060.

33. Gavard J. Endothelial Permeability and VE-Cadherin: A Wacky Comradeship // *Cell Adhes. Migr*. 2014;(8):158–164. Doi: 10.4161/cam.29026.

34. Seynhaeve A L, Rens J A, Schipper, D, Eggermont A M, Ten Hagen T L. Exposing endothelial cells to tumor necrosis factor-alpha and peripheral blood mononuclear cells damage endothelial integrity via interleukin-1ss by degradation of vascular endothelial-cadherin // *Surgery*. 2014;155(3):545–553. Doi: 10.1016/j.surg.2013.10.019.

35. Wettschureck N, Strilic B, Offermanns S. Passing the Vascular Barrier: Endothelial Signaling Processes Controlling Extravasation // *Physiol. Rev.* 2019;(99):1467–1525. Doi: 10.1152/physrev.00037.2018.
36. Claesson-Welsh L, Dejana E, McDonald DM. Permeability of the Endothelial Barrier: Identifying and Reconciling Controversies // *Trends Mol. Med.* 2021;(27):314–331. Doi: 10.1016/j.molmed.2020.11.006.
37. Koh GY. Orchestral Actions of Angiopoietin-1 in Vascular Regeneration // *Trends Mol. Med.* 2013;(19):31–39. Doi: 10.1016/j.molmed.2012.10.010
38. Ziegler T, Horstkotte J, Schwab C, Pfetsch V, Weinmann K, Dietzel S, Rohwedder J, Hinkel R, Gross L, Lee S, Hu J, Soehnlein O, Franz WM, Sperandio M, Pohl U, Thomas M, Weber C, Augustin HG, Fässler R, Deutsch U, Kupatt C. Angiopoietin 2 Mediates Microvascular and Hemodynamic Alterations in Sepsis // *J. Clin. Invest.* 2013;123(8):3436–3445. Doi: 10.1172/JCI66549.
39. Leligowicz A, Richard-Greenblatt M, Wright J, Crowley VM, Kain K.C. Endothelial Activation: The Ang/Tie Axis in Sepsis // *Front. Immunol.* 2018;(9):838. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00838.
40. Lukasz A, Hillgruber C, Oberleithner H, Kusche-Vihrog K, Pavenstädt H, Rovas A, Hesse B, Goerge T, Kümpers P. Endothelial Glycocalyx Breakdown Is Mediated by Angiopoietin-2 // *Cardiovasc. Res.* 2017;(11)3:671–680. Doi: 10.1093/cvr/cvx023.
41. Ong T, McClintock DE, Kallet RH, Ware LB, Matthay MA, Liu KD. Ratio of Angiopoietin-2 to Angiopoietin-1 as a Predictor of Mortality in Acute Lung Injury Patients // *Crit. Care Med.* 2010;(38):1845–1851. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ea5bf.
42. Caironi P, Latini R, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Maggio G, Cavana M, Tognoni G, Pesenti A, Gattinoni L et al. Circulating Biologically Active Adrenomedullin (Bio-ADM) Predicts Hemodynamic Support Requirement and Mortality During Sepsis // *Chest.* 2017;(152):312–320. Doi: 10.1016/j.chest.2017.03.035
43. Ochoa-Callejero L, Pozo-Rodríguez A, Martínez-Murillo R, Martínez A. Lack of Adrenomedullin in Mouse Endothelial Cells Results in Defective Angiogenesis, Enhanced Vascular Permeability, Less Metastasis, and More Brain Damage // *Sci. Rep.* 2016;(6):33495. Doi: 10.1038/srep33495.
44. Temmesfeld-Wollbrück B, Brell B, Dávid I, Dorenberg M, Adolphs J, Schmeck B, Suttorp N, Hippenstiel S. Adrenomedullin Reduces Vascular Hyperpermeability and Improves Survival in Rat Septic Shock // *Intensive Care Med.* 2007;(33):703–710. Doi: 10.1007/s00134-007-0561-y.
45. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;(86):396–404. Doi: 10.1210/jc.86.1.396.
46. Wagner N-M, Van Aken C, Butschkau A, Bierhansl L, Kellner P, Schleusener V, Seggewiss J, Vollmar B, Nöldge-Schomburg G, Roesner JP. Procalcitonin Impairs Endothelial Cell Function and Viability // *Anesth. Analg.* 2017;(124):836–845. Doi: 10.1213/ANE.0000000000001574.
47. Hellenthal KEM, Brabenec L, Wagner NM. // *Cells.* 2022;11(12):1935. Doi: 10.3390/cells11121935.
48. Кулик Е. Г., Павленко В. И., Нарышкина С. В. Ассоциация артериальной ригидности с маркерами дисфункции сосудистого эндотелия и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* – 2018. – № 67. – С. 31–36. [Kulik EG, Pavlenko VI, Naryshkina SV. Association of arterial stiffness with markers of vascular endothelial dysfunction and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Bulletin physiology and pathology of respiration.* 2018;(67):31–36. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/article_5a9f273cb8bdc0.80232446.
49. Chrobak I, Lenna S, Stawski L, Trojanowska M. Interferon-gamma promotes vascular remodeling in human microvascular endothelial cells by upregulating endothelin (ET)-1 and transforming growth factor (TGF) beta2 // *J. Cell. Physiol.* 2013;228(8):1774–1783. Doi: 10.1002/jcp.24337.
50. Chang R, Mamun A, Dominic A, Le N T. SARS-CoV-2 mediated endothelial dysfunction: the potential role of chronic oxidative stress // *Frontiers in Physiology.* 2021;(11):605–908. Doi: 10.3389/fphys.2020.605908.
51. Javanmard SH, Dana N. The effect of interferon gamma on endothelial cell nitric oxide production and apoptosis // *Adv. Biomed. Res.* 2012;(1):69. Doi: 10.4103/2277-9175.102973.
52. Lee KS, Kim J, Kwak SN, Lee Kwang S, Lee DK, Ha KS, Won MH, Jeoung D, Lee H, Kwon YG, Kim Y. Functional role of NF-kappaB in expression of human endothelial nitric oxide synthase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;448(1):101–107. Doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.079.
53. Carbone F, Montecucco F. Inflammation in arterial diseases. *IUBMB Life.* 2015;67(1):18–28. Doi: 10.1002/iub.1344.
54. Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Шулика В. Р. Эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, агрегационные свойства тромбоцитов и их взаимосвязи у пациентов со стабильной стенокардией напряжения // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2020. – № 1. – С. 22–28. [Pronko TP, Snezhitskiy VA, Shulika VR. Endothelial dysfunction, systemic inflammation, platelet aggregation properties and their relationship in patients with stable stenocardia // *Regional blood circulation and microcirculation.* 2020;19(1):22–28. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-22-28.
55. Nelson A, Berkestedt I, Bodelsosson M. Circulating glycosaminoglycan species in septic shock // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;(58):36–43. Doi: 10.1111/aas.12223.
56. Schmidt EP, Overdier KH, Sun X, Lin L, Liu X, Yang Y, Ammons LA, Hiller TD, Suflita MA, Yu Y, Chen Y, Zhang F, Burlew CC, Charles LE, Douglas IS, Linhardt RJ. Urinary glycosaminoglycans predict outcomes in septic shock and acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;(194):439–49. Doi: 10.1164/rccm.201511-2281OC.
57. Ostrowski SR, Gajni S, Pedersen C, Johansson PI. Sympathoadrenal activation and endothelial damage in patients with varying degrees of acute infectious disease: an observational study // *J. Crit. Care.* 2015;30(1):90–96. Doi: 10.1016/j.jcrc.2014.10.006.
58. Hippensteel JA, Anderson BJ, Orfila JE, McMurtry SA, Dietz RM, Su G, Ford JA, Oshima K, Yang Y, Zhang F, Han X, Yu Y, Liu J, Linhardt RJ, Meyer NJ, Herson PS, Schmidt EP. Circulating heparan sulfate fragments mediate septic cognitive dysfunction // *J. Clin. Invest.* 2019;(129):1779–1784. Doi: 10.1172/JCI124485.
59. Lipowsky HH. The Endothelial Glycocalyx as a Barrier to Leukocyte Adhesion and its Mediation by Extracellular Proteases // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2012;40(4):840–848. Doi: 10.1007/s10439-011-0427-x.
60. Marechal X, Favory R, Joulin O, Moutaigne D, Hassenoun S, Decoster B, Zerimech F, Neviere R. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress // *Shock.* 2008;29(5):572–576. Doi: 10.1097/SHK.0b013e318157e926.
61. Yang X, Li L, Liu J, Lv B, Chen F. Extracellular histones induce tissue factor expression in vascular endothelial cells via TLR and activation of NF-κB and AP-1 // *Thromb. Res.* 2016;(137):211–218. Doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.012.

62. Henneke P, Golenbock DT. Innate Immune Recognition of Lipopolysaccharide by Endothelial Cells // *Crit. Care Med.* 2002;(30):S207–S213. Doi: 10.1097/00003246-200205001-00006.
63. Aldabbous L, Abdul-Salam V, McKinnon T, Duluc L, Pepke-Zaba J, Southwood M, Ainscough AJ, Hadinnapola C, Wilkins MR, Toshner M, Wojciak-Stothard B. Neutrophil Extracellular Traps Promote Angiogenesis: Evidence from Vascular Pathology in Pulmonary Hypertension // *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2016;(36):2078–2087. Doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307634.
64. Alhamdi Y, Abrams ST, Cheng Z, Jing S, Su D, Liu Z, Lane S, Welters I, Wang G, Toh C-H. Circulating Histones Are Major Mediators of Cardiac Injury in Patients with Sepsis // *Crit. Care Med.* 2015;(43):2094–2103. Doi: 10.1097/CCM.0000000000001162.
65. Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2 // *Ann. Rheum. Dis.* 2015;(74):1417–1424. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204837.
66. Schattner M. Platelet TLR4 at the crossroads of thrombosis and the innate immune response // *J. Leukoc. Biol.* 2019;(105):873–880. Doi: 10.1002/JLB.MR0618-213R
67. Sun Y, Chen C, Zhang X, Wang S, Zhu R, Zhou A, Chen S, Feng J. Heparin improves alveolarization and vascular development in hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia by inhibiting neutrophil extracellular traps // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;(522):33–39. Doi: 10.1016/j.bbrc.2019.11.041.
68. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and Endothelial Permeability // *N. Engl. J. Med.* 2010;(363):689–691. Doi: 10.1056/NEJMcibr1007320.
69. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Гудымович В. Г. Эндотелий как мишень патологического воздействия вирусной инфекции // *Вестн. Нац. медико-хирург. центра им. Н. И. Пирогова.* – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 11–16. [Shevchenko YuL, Stojko YuM, Gudymovich VG. Endothelium as a target of pathological effects of viral infection // *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2022;17(2):11–16. (In Russ.)]. Doi: 10.25881/20728255_2022_17_2_11.
70. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа // *Рос. кардиолог. журн.* – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 32–36. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in decrease of elasticity of magistral arteries and in progression of endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension, obesity and type 2 diabetes // *Russ J Cardiol.* 2018;4(156):32–36. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-32-36.
71. Stencel-Baerenwald JE, Reiss K, Reiter DM, Stehle T, Dermody TS. The sweet spot: defining virus-sialic acid interactions // *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(11):739–749. Doi: 10.1038/nrmicro3346.
72. Wasik BR, Barnard KN, Parrish CR. Effects of sialic acid modifications on virus binding and infection // *Trends Microbiol.* 201;24(12):991–1001. Doi: 10.1016/j.tim.2016.07.005.
73. Lang J, Yang N, Deng J, Liu K, Yang P, Zhang G, Jiang C. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans // *PLoS ONE.* 2011;6(9):e23710. Doi: 10.1371/journal.pone.0023710.
74. Milewska A, Zarebski M, Nowak P, Stozek K, Potempa J, Pyrc K. Human coronavirus NL63 utilizes heparan sulfate proteoglycans for attachment to target cells // *J Virol.* 2014;88(22):13221–13230. Doi: 10.1128/JVI.02078-14.
75. Черкашин Д. В. «Скованные одной цепью, связанные одной целью»: что является первичным в развитии тромботических осложнений при COVID-19 – механизмы воспаления или повреждение эндотелия? // *Известия Рос. Военно-мед. акад.* – 2021. – Т. 40, № 3. – С. 45–49. [Cherkaashin DV. «Bonded by one chain, related to one purpose»: what is primary in the development of thrombotic complications in COVID-19 – mechanisms of inflammation or endothelium damage? // *Izvestia of the russian military medical academy.* 2021;40(3):45–49. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/rmmar76904.
76. Ackermann M, Verleden S E, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // *New England Journal of Medicine.* 2020;383(2):120–128. Doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
77. Simon Davis DA, Parish CR. Heparan sulfate: a ubiquitous glycosaminoglycan with multiple roles in immunity // *Front Immunol.* 2013;(4):470. Doi: 10.3389/fimmu.2013.00470.
78. Guervilly C, Burtey S, Sabatier F, Cauchois R, Lano G, Abdili E, Daviet F, Arnaud L, Brunet P, Hraiech S, Jourde-Chiche N, Koubi M, Lacroix R, Pietri L, Berda Y, Robert T, Degioanni C, Velier M, Papazian L, Kaplanski G, Dignat-George F. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID-19 // *J. Infect. Dis.* 2020;222(11):1789–1793. Doi: 10.1093/infdis/jiaa528.
79. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Inten. Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. Doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
80. Wadowski PP, Jilma B, Kopp CW, Ertl S, Gremmel T, Koppensteiner R. Glycocalyx as Possible Limiting Factor in COVID-19 // *Front. Immunol.* 2021;(12):607306. Doi: 10.3389/fimmu.2021.607306.
81. Fodor A, Tiperciuc B, Login C, Orasan O, Lazar AL, Buchman C, Hanghichel P, Sitar-Taut A, Suharoschi R, Vulturar R, Cozma A. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19-Mechanisms and Therapeutic Targets // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021;(2021):8671713. Doi: 10.1155/2021/8671713.
82. De Lorenzo A, Estato V, Castro-Faria-Neto HC, Tibirica E. Obesity-related inflammation and endothelial dysfunction in COVID-19: impact on disease severity // *J. Inflammation Research.* 2021;(14):2267–2272. Doi: 10.2147/JIR.S282710.
83. Coutinho T, Turner ST, Kullo IJ. Adverse effects of long-term weight gain on microvascular endothelial function // *Obes. Res. Clin. Pract.* 2018;12(5):452–458. Doi: 10.1016/j.orcp.2018.06.008.
84. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, Xiao W, Wang Y-N, Zhong M-H, Li C-H, Li G-C, Liu H-G. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chin. Med. J.* 2020;133(9):1025–1031. Doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
85. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
86. Wang W, He J, Lie puyi, Huang Liyan, Wu S, Lin Eongping, Liu Xiaoqing. The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-Infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospec-

tive analysis // *Intensive Care Crit. Care Med.* 2020. Doi: 10.1101/2020.02.26.20026989.

87. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020;(36):E005. Doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088.

88. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P, Zheng M, Sundaram B, Banoth B, Malireddi RKS, Schreiner P, Neale G, Vogel P, Webby R, Jonsson CB, Kanneganti TD. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes // *Cell.* 2021;184(1):149–168.e17. Doi: 10.1016/j.cell.2020.11.025.

89. O'Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE, Preston RJS, O'Donnell JS. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy // *The Lancet Haematology.* 2020;7(8):e553–e555. Doi: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5.

90. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J, Gendron N, Khider L, Hadjadj J, Goudot G, Debuc B, Juvin P, Hauw-Berlemont C, Augy JL, Peron N, Messas E, Planquette B, Sanchez O, Charbit B, Gaussem P, Duffy D, Terrier B, Mirault T, Diehl JL. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients // *Angiogenesis.* 2020;23(4):611–620. Doi: 10.1007/s10456-020-09730-0. Epub 2020 May 27. PMID: 32458111

91. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // *Clin. Chim. Acta.* 2020;(505):190–191. Doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.

92. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;56(2):106051. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051.

93. Chioh FW, Fong SW, Young BE, Wu KX, Siau A, Krishnan S, Chan YH, Carissimo G, Teo LL, Gao F, Tan RS, Zhong L, Koh AS, Tan SY, Tambyah PA, Renia L, Ng LF, Lye DC, Cheung C. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation // *Elife.* 2021;(10). Doi: 10.7554/eLife.64909.

94. Willems LH, Nagy M, Ten Cate H, Spronk HMH, Groh LA, Leentjens J, Janssen NAF, Netea MG, Thijssen DHJ, Hannink G, van Petersen AS, Warlé MC. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19 // *Thromb. Res.* 2022;(209):106–114. Doi: 10.1016/j.thromres.2021.11.027.

95. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S C. NF-kappaB signaling in inflammation // *Signal. Transduct. Target Ther.* 2017;(2): 17023.

96. Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Муркамилова Ж. А. и др. Эпигенетические механизмы кардиопротекции: в фокусе – активация сиртуинов // *Архивъ внутренней медицины.* – 2021. – Т. 11, № 6 (62). – С. 424–432. [Aitbaev KA, Murkamilov IT, Murkamilova ZhA, Kudaibergenova IO, Yusupov FA. Epigenetic Mechanisms of Cardioprotection: Focus is on Activation of Sirtuins // *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021;11(6(62)):424–432. (In Russ.)]. Doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-424-432.

97. Napoli C, Balestrieri ML, Sica V, Lerman LO, Crimi E, De Rosa G, Schiano C, Servillo L, D'Armiento FP. Beneficial effects of low doses of red wine consumption on per-

turbed shear stress-induced atherogenesis // *Heart Vessels.* 2008;23(2):124–133. Doi: 10.1007/s00380-007-1015-8.

98. Annecke T, Chappell D, Chen C, Jacob M, Welsch U, Sommerhoff CP, Rehm M, Conzen PF, Becker BF. Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury // *Br. J. Anaesth.* 2010;104(4):414–421. Doi:10.1093/bja/aeq019.

99. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, Holcomb JB, Pati S, Park P, Ko TC, Paredes A. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock // *Anesth. Analg.* 2011;112(6):1289–1295. Doi: 10.1213/ANE.0b013e318210385c.

100. Brettner F, Chappell D, Nebelsiek T, Hauer D, Schelling G, Becker BF, Rehm M, Weis F. Preinterventional hydrocortisone sustains the endothelial glycocalyx in cardiac surgery // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2019;71(1):59–70. Doi:10.3233/CH-180384.

101. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis // *Crit. Care.* 2019;23(1):16. Doi:10.1186/s13054-018-2292-6.

Информация об авторах

Сазонова Елена Николаевна – д-р мед. наук, профессор, исполняющий обязанности проректора по научной работе, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия; главный научный сотрудник, Хабаровский филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, г. Хабаровск, Россия, e-mail: sazen@mail.ru, ORCID 0000-0002-8668-492X.

Жмеренецкий Константин Вячеславович – д-р мед. наук, доцент, исполняющий обязанности ректора, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия, e-mail: rec@mail.fesmu.ru, ORCID 0000-0002-6790-3146.

Животова Елена Юрьевна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной и топографической анатомии с курсом оперативной хирургии, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия, e-mail: elena-jivotova@yandex.ru, ORCID 0000-0003-0924-1970.

Яковенко Ирина Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия, e-mail: irin-yakovenk@yandex.ru, ORCID 0000-0002-1862-0414.

Authors information

Sazonova Elena N. – MD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, prorector for International and Scientific Work, Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia; chief researcher of the Khabarovsk branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russia, e-mail: sazen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8668-492X.

Zhmerenetsky Konstantin V. – MD, Dr. of Sci. (Med.), docent, rector, Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia, e-mail: rec@mail.fesmu.ru, ORCID 0000-0002-6790-3146.

Zhivotova Elena Yu. – MD, Dr. of Sci. (Med.), docent, Head of the Department Normal and Topography anatomy with a course of operative surgery, Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia, e-mail: elena-jivotova@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0924-1970.

Yakovenko Irina G. – MD, Cand. of Sci. (Med.), docent, associate professor of the Department of Pathological physiology, Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia, e-mail: irin-yakovenk@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1862-0414.