

doi: 10.25005/2074-0581-2025-27-2-416-427

НАРУШЕНИЕ ГЛИКОКАЛИКСА ПРИ ОТЁКЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

В.В. МАССОРОВ¹, Ю.В. БЫКОВ¹, В.А. БАТУРИН¹, А.П. ВОРОБЬЁВА²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

² Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского г. Ставрополя, Ставрополь, Российская Федерация

Проведён обзор литературных данных по проблематике роли гликокаликса (ГК) в патогенезе отёка головного мозга (ОГМ), а также методы его коррекции в контексте интенсивной терапии ОГМ. Поиск информации проводился по базам данных PubMed, Science Direct, eLibrary, с использованием ключевых слов: «отёк головного мозга», «гликокаликс», «методы медикаментозной коррекции», «патогенез», «интенсивная терапия». Критериями включения работ в обзор были: наличие исследования маркёров деградации ГК при ОГМ, исследования влияния различных методов и препаратов на структуру ГК. Критерием исключения работ из обзора являлись статьи старше 10 лет. ОГМ является серьёзным жизнеугрожающим осложнением при различных неврологических заболеваниях и травмах. Несмотря на современные методы интенсивной терапии, смертность от данного состояния остаётся высокой, а возможности лечения ограничены. Одним из ключевых патологических механизмов в развитии ОГМ является нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и повышение проницаемости сосудов.

Всё больше данных указывают на то, что ГК, являясь уникальным гликопротеиновым слоем на поверхности эндотелия, играет важную роль в поддержании барьерных свойств сосудистой стенки. Повреждение ГК, наблюдаемое при различных патологических состояниях, ведёт к развитию вазогенного отёка, активации воспаления и коагуляции. Изучение молекулярных механизмов нарушения ГК и разработка методов его защиты и восстановления имеют важное значение для улучшения исходов при ОГМ. Данное направление исследований открывает новые возможности для интенсивной терапии, дополняющие стандартные подходы. Исследование роли ГК в патогенезе отёка мозга и поиск способов его коррекции являются актуальными и клинически значимыми задачами.

Ключевые слова: отёк головного мозга, гликокаликс, патофизиология, интенсивная терапия.

Для цитирования: Массоров ВВ, Быков ЮВ, Батурин ВА, Воробьёва АП. Нарушение гликокаликса при отёке головного мозга, перспективные методы интенсивной терапии. *Вестник Авиценны*. 2025;27(2):416-27. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-2-416-427>

ENDOTHELIAL GLYCOCALYX DEGRADATION IN CEREBRAL EDEMA: PROMISING OPPORTUNITIES FOR INTENSIVE CARE

V.V. MASSOROV¹, YU.V. BYKOV¹, V.A. BATURIN¹, A.P. VOROBYOVA²

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

² City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippovsky, Stavropol, Russian Federation

A literature review was conducted on the role of the endothelial glycocalyx (eGC) in the pathogenesis of cerebral edema (CE) and the management methods within the context of intensive care. The search for relevant information was carried out using the PubMed, ScienceDirect, and eLibrary databases, employing the following keywords: "cerebral edema", "glycocalyx", "methods of drug correction", "pathogenesis", and "intensive care". The inclusion criteria for this review were studies that explored markers of eGC degradation in CE and investigations into the effects of various methods and drugs on eGC integrity. Articles older than ten years were excluded from the review.

CE is a significant and potentially life-threatening complication associated with various neurological diseases and injuries. Despite advances in intensive care, mortality rates for this condition remain high, and treatment options are often limited. One of the primary pathological mechanisms underlying CE is the disruption of the blood-brain barrier, resulting in increased vascular permeability.

Emerging evidence suggests that the eGC, a unique glycoprotein layer on the endothelial surface, plays a crucial role in maintaining the barrier properties of the vascular wall. Damage to the eGC in various pathological conditions contributes to the development of vasogenic edema, triggering inflammation and coagulation. Investigating the molecular mechanisms underlying eGC damage and developing strategies for its protection and restoration are crucial for enhancing outcomes in cases of CE. This area of research presents new opportunities for intensive care, complementing existing treatment approaches. Therefore, studying the role of the eGC in the pathogenesis of cerebral edema and exploring methods for its management are both relevant and clinically significant endeavors.

Keywords: Cerebral edema, glycocalyx, pathophysiology, intensive care.

For citation: : Massorov VV, Bykov YuV, Baturin VA, Vorobyeva AP. Narushenie glikokaliksa pri otyoke golovnogo mozga, perspektivnye metody intensivnoy terapii [Endothelial glycocalyx degradation in cerebral edema: Promising opportunities for intensive care]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2025;27(2):416-27. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-2-416-427>

ВВЕДЕНИЕ

Отёк головного мозга (ОГМ) – это патологическое накопление жидкости в тканях и структуре головного мозга (ГМ) [1]. Чаще всего ОГМ вторичный и возникает в результате повреждения ГМ различными агентами [1-3]. Классифицируют ОГМ по этиологии и патогенетическим механизмам [1]. По этиологическому фактору выделяют ОГМ опухолевый, послеоперационный, токсический, ишемический, воспалительный и иные [1]. По патогенезу выделяют вазогенный, цитотоксический, гидростатический и осмотический ОГМ [1].

Цитотоксический ОГМ вызван нарушениями в межклеточном и внутричерепном пространстве за счёт дисбаланса гидростатического давления в меж- и внутриклеточном пространствах, при этом проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) не нарушена [1, 4]. Причиной данной формы ОГМ может являться гипоксия, в результате которой запускается анаэробный путь метаболизма, нарушается целостность и проницаемость структур ГМ и в результате страдают ионные транспортные системы с последующим накоплением ионов натрия в веществе ГМ, что является причиной накопления излишней жидкости в ГМ и его структурах [4, 5]. В ситуациях, когда не удаётся вовремя купировать цитостатический ОГМ, высок риск его перехода в вазогенную форму [4, 5].

Интерстициальный ОГМ является следствием нарушения естественных путей ликворооттока, что может быть результатом любых механических препятствий в ликвородинамической системе ГМ [5].

Механизм развития осмотического ОГМ основан на резком снижении осмотического давления во внеклеточном пространстве, что вызывает переток жидкости в клетки мозга. Это приводит к их набуханию, сдавлению и дисфункции [1, 4, 5].

В контексте данной статьи наибольший интерес представляет вазогенный ОГМ. Вазогенный ОГМ развивается в результате нарушения барьерной функции ГЭБ, что приводит к просачиванию жидкости и белков из кровеносных сосудов в межклеточное пространство мозговой ткани, причиной этого может быть повреждение или дисфункция эндотелиальных клеток сосудов, которое может быть вызвано различными факторами, такими как травма, ишемия, инфекции, опухоли, воспалительные процессы или токсические воздействия [6].

ОГМ достаточно часто встречается в практической деятельности врачей различных специальностей, частота встречаемости при различных состояниях различна [6-10]. Так, при ишемическом инсульте ОГМ развивается у 50-70% пациентов, особенно высок риск отёка при инфарктах в бассейне средней мозговой артерии (до 80% случаев) [5]. Максимальный риск ОГМ приходится на 2-5 день после инсульта [9].

При травматическом повреждении ГМ отёк возникает у 22-70% пациентов, более высокий риск – при тяжёлой черепно-мозговой травме (до 70% случаев) [9]. Пик отёка приходится на 2-5 день после травмы [9, 10].

При внутричерепных кровоизлияниях ОГМ развивается у 50-80%, наиболее выражен отёк при больших супратенториальных гематомах [9]. Максимальный отёк наблюдается на 2-4 день после геморрагического инсульта [9-10].

ОГМ возникает у 20-50% больных бактериальным менингитом, при пневмококковом и гнойном менингите риск значительно выше. Отёк развивается в первые 24-48 часов от начала заболевания [11].

ОГМ наблюдается у 60-90% пациентов с внутричерепными опухолями, наиболее высокий риск при глиобlastомах и метас-

INTRODUCTION

Cerebral edema (CE) is a pathological accumulation of fluid in the tissues and structures of the brain [1]. CE is most often secondary and occurs as a result of brain damage from various agents [1-3]. CE is classified by etiology and pathogenetic mechanisms [1]. By etiological factor, CE is categorized as tumor-related, postoperative, toxic, ischemic, inflammatory, and other less common causes [1]. By pathogenesis, CE is classified into four types: vasogenic, cytotoxic, interstitial, and osmotic [1].

Cytotoxic CE occurs due to disturbances in the intercellular and intracranial spaces, resulting from an imbalance of hydrostatic pressure in these areas. At the same time, the permeability of the blood-brain barrier (BBB) remains intact [1, 4]. The cause of cytotoxic CE may be hypoxia, which triggers the anaerobic metabolic pathway, disrupts the integrity and permeability of cerebral structures, and subsequently affects ion transport systems, leading to cellular retention of sodium ions. The accumulation of sodium in the cell causes a rapid uptake of water through osmosis, resulting in the subsequent swelling of the cells [4, 5]. In cases where it is not possible to promptly address cytotoxic CE, there is a high risk of its transition to the vasogenic CE [4, 5].

Interstitial CE results from the disruption of the natural pathways of cerebrospinal fluid (CSF) outflow, potentially caused by mechanical impairment within the CSF system [5].

The mechanism behind osmotic cellular edema is based on a sudden drop in plasma osmolality, which leads to fluid influx into brain cells. This results in swelling, compression, and dysfunction of these cells [1, 4, 5].

Vasogenic CE is particularly relevant to this article. It occurs when the blood-brain barrier (BBB) becomes compromised, leading to the leakage of fluid and proteins from blood vessels into the surrounding brain tissue. This leakage can be caused by damage or dysfunction of the vascular endothelial cells. It may be triggered by various factors such as trauma, ischemia, infections, tumors, inflammatory processes, or toxic effects [6].

CE is commonly encountered in the practical work of medical professionals across various specialties, with frequency varying depending on specific conditions [6-10]. In ischemic stroke, complications develop in 50-70% of patients, with a particularly high risk of infarctions occurring in the middle cerebral artery territory (up to 80% of cases) [5]. The highest risk of CE occurs from the 2nd to 5th day after a stroke [9].

CE occurs in 22-70% of patients with traumatic brain injury, with a heightened risk of up to 70% in cases of severe trauma [9]. The peak of edema typically occurs between the second and fifth day after the injury [9, 10].

CE occurs in 50-80% of intracranial hemorrhage cases, with the most significant edema seen in large supratentorial hematomas [9]. The maximum diameter of CE is observed on the 2nd to 4th day following hemorrhagic stroke [9-10].

CE develops in 20-50% of patients with bacterial meningitis, with a significantly higher risk in cases of pneumococcal and other purulent meningitides. Edema typically arises within the first 24-48 hours from the onset of the disease [11].

CE is seen in 60-90% of patients with intracranial tumors, with the most significant risk associated with glioblastomas and metastases. CE may progressively increase over time as the tumor enlarges [12].

Structure and functions of the endothelial glycocalyx (eGC)

eGC is a negatively charged layer lining the inner surface of blood vessels, with a thickness of approximately 200-2000 nm

тазах. Оёк может нарастать в течение длительного времени по мере роста опухоли [12].

Структура и функции гликокаликса (ГК)

ГК представляет собой отрицательно заряженный слой, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов, его толщина составляет порядка 200-2000 нм [13]. Дегградация ГК способствует возникновению оёка тканей при ишемическом или реперфузионном повреждении [13, 14]. ГК является первой линией защиты кровеносной системы, ограничивая утечку макромолекул в сосуды, предотвращая адгезию циркулирующих воспалительных клеток к эндотелию сосудов [14]. Основой структуры ГК являются отрицательно заряженные сетки протеогликанов, гликозаминогликанов и глипротеинов, что включает в себя различные трансмембранные и мембрансвязанные молекулы, преимущественно гиалуроновую кислоту, синдекан-1 и гепарансульфат [15].

ГК чувствителен к воздействиям различных факторов, таких как ферментативная дегградация с участием гиалуронидазы, проназы, гепариназы, ишемия, воспаление или различного рода травматизации [14, 15]. Поверхностно связанный ГК является ведущим фактором, определяющим проницаемость эндотелиального ГК [15]. Он же, в свою очередь, по некоторым данным, играет важную роль в барьерной функции эндотелия из-за матрикоподобной структуры, а также отрицательного заряда [14]. Его дегградация с поверхности эндотелия ведёт к увеличению проницаемости клеточных барьеров, в том числе и в эндотелии сосудов ГМ, что, в свою очередь, может быть частью патогенеза развития ОГМ, что подтверждается рядом проведённых исследований [14, 15].

Имеется ряд исследований ГК, которые указывают, что множество тяжёлых заболеваний в стадии декомпенсации может вызывать его дегградацию или, так называемое, «шелушивание», что вызывает последующую эндотелиальную дисфункцию и разрушение сосудистого барьера [16]. В результате истончения ГК облегчается прямое действие клеток иммунной системы и повреждающих агентов (например, активных форм кислорода и протеаз) на эндотелий, что приводит к дальнейшему повреждению эндотелиальных клеток и может вызывать оёк и тромбоз [17].

Структура и функции ГЭБ

ГЭБ является важной структурой ЦНС, которая поддерживает гомеостаз ГМ [18]. К основным функциям ГЭБ относится: поддержание электролитного и биохимического гомеостаза, что обеспечивает постоянство и функционирование ГМ [18, 19]. Не менее важной функцией является защитная, что обеспечивает препятствие поступлению токсинов, микроорганизмов и иммунных клеток в ГМ [19]. ГЭБ состоит из эндотелия, плотных контактов, перicyтов и астроцитов [19]. В контексте данного обзора наибольший интерес вызывает эндотелиальный слой ГЭБ [20].

Эндотелиальные клетки и ГК играют жизненно важную роль в поддержании структуры и функций ГЭБ [19, 20]. Эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность кровеносных сосудов ГМ, характеризуются наличием плотных межклеточных контактов, что значительно ограничивает проницаемость барьера [20]. Эндотелиальные клетки экспрессируют специализированные белки-транспортёры, рецепторы и ферменты, регулирующие избирательный проход необходимых веществ, таких как глюкоза и аминокислоты, из крови в мозг [21]. Они также продуцируют вещества, влияющие на тонус сосудов и проницаемость барьера [20, 21]. ГК, покрывающий апикальную поверхность эндотелиальных клеток, выполняет дополнительную барьерную функцию, препятствуя проникновению крупных молекул и клеток из крови в мозго-

[13]. GC degradation contributes to tissue edema during ischemic or reperfusion injury [13, 14]. eGC serves as the first line of defense for blood vessels, limiting the leakage of macromolecules into the vessels and preventing the adhesion of circulating inflammatory cells to the vascular endothelial lining [14]. The structure of the eGC is primarily composed of negatively charged networks of proteoglycans, glycosaminoglycans (GAGs), and glycoproteins. These include transmembrane and membrane-bound molecules, such as hyaluronic acid, syndecan-1, and heparan sulfate [15].

eGC is sensitive to the effects of multiple factors, including enzymatic degradation by hyaluronidase, pronase, and heparinase, as well as ischemia, inflammation, and various types of trauma [14, 15]. The surface-bound eGC is the primary factor that determines the permeability of eGC [15]. It plays a crucial role in the barrier function of the endothelium, owing to its matrix-like structure and negative charge [14]. eGC degradation in the endothelial surface leads to increased permeability of cellular barriers, including in the endothelium of cerebral vessels, which may contribute to the pathogenesis of cerebral hemorrhage, as confirmed by numerous studies [14, 15].

Multiple studies on eGC have shown that severe diseases at the decompensation stage can lead to GC degradation, commonly referred to as "sloughing". This process leads to subsequent endothelial dysfunction and destruction of the vascular barrier [16]. As a result of eGC thinning, immune system cells and damaging agents (e.g., reactive oxygen species and proteases) can directly impact the endothelium, leading to further damage to endothelial cells and potentially causing edema and thrombosis [17].

Structure and functions of the BBB

The BBB is a crucial structure of the central nervous system that maintains cerebral homeostasis [18]. Its primary functions include maintaining electrolyte and biochemical balance, as well as ensuring the constancy and proper functioning of the brain [18, 19]. Another vital role is its protective function, which prevents the entry of toxins, microorganisms, and immune cells into the brain [19]. The BBB comprises the endothelium, tight junctions, pericytes, and astrocytes [19]. In the context of this review, the endothelial layer of the BBB is of most significant interest [20].

Endothelial cells and eGC play a critical role in maintaining the structure and functions of the BBB [19, 20]. The endothelial cells lining the inner surface of cerebral blood vessels are characterized by tight intercellular junctions, which significantly restrict BBB permeability [20]. These cells express specialized transporter proteins, receptors, and enzymes that regulate the selective passage of essential molecules, such as glucose and amino acids, from the blood to the brain [21]. They also produce substances that influence vascular tone and BBB permeability [20, 21]. eGC covering the apical surface of endothelial cells provides an additional barrier function, preventing the penetration of large molecules and cells from the blood into brain tissue [22]. eGC is also involved in regulating the adhesion and aggregation of blood cells, preventing their interaction with the endothelium [20]. Additionally, eGC modulates mechanotransduction processes – the conversion of mechanical stimuli into biochemical signals that affect the functions of endothelial cells [23].

In many clinical situations, a reduction in the thickness of the eGC is observed, leading to a significant alteration in the permeability of the BBB and, consequently, an increased risk of developing cerebral hemorrhage [24].

вую ткань [22]. ГК также участвует в регуляции адгезии и агрегации форменных элементов крови, предотвращая их взаимодействие с эндотелием [20]. Кроме того, ГК модулирует механотрансдукцию – преобразование механических стимулов в биохимические сигналы, влияющие на функции эндотелиальных клеток [23].

В ряде клинических ситуаций наблюдается уменьшение толщины ГК, что приводит к значимому изменению проницаемости ГЭБ и, как следствие, увеличению риска развития ОГМ [24].

Роль повреждения ГК в развитии ОГМ при различных патологических состояниях

В ряде исследований установлена роль повреждения ГК в патогенезе ОГМ при различных патологиях. Рассмотрим некоторые из них:

В одном из исследований на модели черепно-мозговой травмы у крыс последним наносилась контролируемая травма ГМ методом свободного падения грузика. Оценивалась степень повреждения ГК с помощью микроскопии и количественного анализа связывания лектинов с эндотелиальными клетками. Также измерялась проницаемость гематоэнцефалического барьера с использованием красителя Эванс блю. Результаты показали значительное повреждение ГК эндотелиальных клеток сосудов ГМ вскоре после травмы. Степень деградации ГК коррелировала с повышением проницаемости ГЭБ и выраженностью ОГМ [25].

В другой работе, проведённой на трансгенных мышах с моделью болезни Альцгеймера, авторы отметили накопление β -амилоида в мозге животных, что приводило к развитию нейродегенерации, характерной для болезни Альцгеймера. Использовались методы микроскопии, молекулярной биологии и биохимического анализа. Оценивалась степень нарушения проницаемости ГЭБ за счёт экстравазации различных маркёров (красители, белки) через ГЭБ. Выраженность вазогенного ОГМ, накопление интерстициальной жидкости и изменения водного баланса в ткани мозга коррелировали со степенью повреждения ГК [26].

Другие авторы использовали трансгенных мышей, у которых моделировали патологические процессы, характерные для болезни Хантингтона. У этих животных наблюдалось накопление мутантного белка хантингина, что является ключевым событием в патогенезе данного заболевания. Результаты исследования показали, что у мышей с моделью болезни Хантингтона происходила выраженная деградация ГК. Снижалось содержание его основных компонентов – гепарансульфата, хондроитинсульфата и гиалуронана. Эти изменения приводили к нарушению барьерной функции ГЭБ, повреждение ГК сопровождалось повышением проницаемости сосудистого барьера для различных маркёров [27]. Это свидетельствовало о развитии вазогенного ОГМ, что отражено и в других исследованиях [1-3, 18-20].

В другом исследовании на модели ишемического инсульта у мышей последним моделировали фокальную ишемию мозга путём окклюзии средней мозговой артерии. Через определённые промежутки времени оценивали целостность ГК в сосудах зоны ишемии. Это проводилось с помощью количественной микроскопии и окраски лектинами. Было обнаружено, что через 3 часа после ишемии происходит значительное уменьшение толщины ГК и его повреждение в зоне ишемии. Степень повреждения ГК коррелировала с увеличением размера инфаркта и выраженностью ОГМ [28].

В работе других авторов на модели сепсиса у кроликов животным вводили эндотоксин для моделирования сепсиса. Затем оценивали состояние ГК эндотелиальных клеток сосудов ГМ с помощью интравитальной микроскопии и количественного анализа

The role of eGC damage in CE

Several studies have established the role of GC damage in the development of CE across various diseases. One notable study used a weight-drop rat model of traumatic brain injury, where researchers induced controlled cerebral trauma. They assessed the extent of GC damage by microscopy and performed quantitative analysis of lectin binding to endothelial cells. Additionally, they measured BBB permeability using Evans blue dye. The results showed significant eGC damage to vascular cerebral endothelial cells shortly after the injury. The extent of eGC degradation correlated with increased BBB permeability and the extent of CE [25].

In a study involving transgenic mice, which served as a model for Alzheimer's disease, the accumulation of β -amyloid in the animals' brains was observed. This accumulation contributed to the neurodegeneration typical of Alzheimer's disease. The study employed microscopy, molecular biology, and biochemical analysis methods. Researchers evaluated the extent of BBB permeability impairment caused by the extravasation of various markers, including dyes and proteins, through the BBB. They found that the extent of vasogenic CE, the accumulation of interstitial fluid, and changes in water balance within the brain tissue correlated with the extent of eGC damage [26].

Other researchers used transgenic mice that model the pathological processes characteristic of Huntington's disease. These mice exhibited the accumulation of mutant huntingtin protein, a key event in the disease's pathogenesis. The study's results showed that the mice with the Huntington's disease model experienced significant eGC degradation. The levels of eGC main components – heparan sulfate, chondroitin sulfate, and hyaluronan – decreased notably. These changes led to a disruption of the BBB function. The eGC damage was associated with increased permeability of the vascular barrier to various markers [27]. This change leads to the development of vasogenic CE, a finding also supported by other studies [1-3, 18-20].

In a study involving a mouse model of ischemic stroke, researchers induced focal cerebral ischemia by occluding the middle cerebral artery. At specific time intervals, they assessed the integrity of the eGC layer in the blood vessels of the ischemic zone using quantitative microscopy and lectin staining techniques. The findings showed that three hours after the onset of ischemia, there was a significant reduction in the thickness of the eGC layer, accompanied by damage to the eGC in the ischemic region. Additionally, the extent of eGC damage was found to correlate with an increase in the size of the infarction and the extent of CE [28].

In studies conducted by other researchers using a sepsis model in rabbits, the animals were injected with endotoxin to induce sepsis. The eGS was then assessed using intravital microscopy, along with a quantitative analysis of eGC thickness. The findings showed that significant eGC degradation occurred within four hours of sepsis onset. The eGC degradation was associated with an increase in BBB permeability and the development of CE [29].

In a study, researchers simulated cardiac arrest in mice by occluding a coronary artery for 10 minutes, followed by cardiopulmonary resuscitation. They assessed the extent of CE 24 hours after resuscitation by measuring the mice's weight and collecting blood and brain endothelial cell samples before, 1 hour after, and 24 hours after resuscitation. The researchers evaluated the levels of specific eGS markers, including syndecan-1, hyaluronic acid,

толщины ГК. При сепсисе происходила значительная деградация ГК эндотелиоцитов уже через 4 часа. Это сопровождалось повышением проницаемости ГЭБ и развитием ОГМ [29].

В одном из исследований была смоделирована остановка сердца у мышей путём окклюзии коронарной артерии на 10 минут с последующей сердечно-лёгочной реанимацией. Проводилась оценка выраженности ОГМ через 24 часа после реанимации методом взвешивания, а также забор образцов крови и эндотелиальных клеток из ГМ до, через 1 час и 24 часа после реанимации. Исследовались концентрации маркёров в образцах синдекана-1, гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата. В результате уровень синдекана-1, гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата значительно повышались через 1 час после реанимации по сравнению с исходными значениями, концентрация маркёров коррелировала с выраженностью ОГМ через 24 часа. На фоне предварительного введения экзогенного гепарина уровень маркёров и выраженность отёка были значительно меньше [30].

Методы коррекции повреждения ГК в интенсивной терапии ОГМ

На данный момент не существует лекарственных средств, одобренных для клинического применения с целью прямого восстановления структуры ГК при ОГМ [31, 32]. Однако ряд экспериментальных исследований демонстрирует потенциал некоторых соединений в защите и регенерации ГК при церебральных повреждениях.

Сульфатированные полисахариды. Гепарин и его производные (ревипарин, сульфатированный фукоидан) показали способность стабилизировать и восстанавливать ГК в моделях инсульта и травматического повреждения мозга у животных. Это приводило к уменьшению отёка, улучшению микроциркуляции и неврологического исхода. Гепарин ингибировал активацию ферментов, разрушающих компоненты ГК (гиалуронидаза, гепариназа) а также стимулировал синтез компонентов ГК, таких как гликозаминогликаны [31].

Гликозаминогликаны. Гиалуроновая кислота способствовала регенерации ГК и уменьшала повреждение эндотелия в моделях травматического повреждения мозга у крыс. Так же при ишемическом ОГМ введение гиалуроновой кислоты способствовало восстановлению структуры и функций ГК [32]. Гиалуроновая кислота ингибировала активность ферментов, разрушающих компоненты ГК (гиалуронидаза, гепариназа), а также стимулировала синтез гликозаминогликанов [32, 33]. Восстановление ГК под действием гиалуроновой кислоты уменьшало проницаемость сосудов, ОГМ и улучшало неврологические симптомы [32, 34, 35].

Антиоксиданты. Супероксиддисмутаза, каталаза и темпол защищали ГК от окислительного повреждения и улучшали церебральный кровоток в моделях инсульта у животных [33]. Введение иных антиоксидантов (витамин Е, селен, N-ацетилцистеин) так же способствовало восстановлению структуры и функций ГК [33, 34]. Антиоксиданты также стимулировали синтез гликозаминогликанов, основных компонентов ГК [33].

Блокаторы протеиназ. Ингибиторы гиалуронидазы и матриксных металлопротеиназ предотвращали деградацию ГК и уменьшали ОГМ в экспериментальных моделях [36, 37]. Гиалуронидаза является ключевым ферментом, расщепляющим гиалуроновую кислоту – основного компонента ГК. Введение ингибиторов гиалуронидазы, таких как 4-метилумбеллиферон, в экспериментальных моделях ОГМ способствовало восстановлению структуры и барьерных функций ГК [37]. Механизм действия ингибиторов заключается в предотвращении ферментативного разрушения

and chondroitin sulfate, in these samples. The results showed that the levels of syndecan-1, hyaluronic acid, and chondroitin sulfate significantly increased one hour after resuscitation compared to baseline values. Additionally, the levels of eGS markers correlated with the extent of CE observed 24 hours later. Following the preliminary administration of exogenous heparin, both the levels of these markers and the extent of CE were significantly reduced [30].

Therapeutic strategies targeting the eGS in the intensive care of the CE

Currently, there are no approved drugs for clinical use to restore eGS integrity in CE [31, 32]. Several experimental studies show the potential of certain compounds to protect and regenerate eGS in cases of cerebral injuries.

Sulfated polysaccharides. Heparin and its derivatives, including reviparin and sulfated fucoidan, have shown the ability to stabilize and restore eGS in animal models of stroke and traumatic brain injury. The administration of these agents led to reduced edema, improved microcirculation, and better neurological outcomes. Heparin inhibited the activation of enzymes that break down eGS components, such as hyaluronidase and heparinase, while also promoting the synthesis of eGS components, including glycosaminoglycans [31].

Glycosaminoglycans. Hyaluronic acid promoted the regeneration of eGC and reduced endothelial damage in rat models of traumatic brain injury. Additionally, in ischemic CE, the administration of hyaluronic acid facilitated the restoration of eGC structure and function [32]. Hyaluronic acid inhibited the activity of enzymes that degrade eGC components (hyaluronidase and heparinase) and stimulated glycosaminoglycan synthesis [32, 33]. The restoration of eGC through the action of hyaluronic acid diminished vascular permeability and alleviated neurological symptoms [32, 34, 35].

Antioxidants. Superoxide dismutase, catalase, and tempol protected eGC from oxidative damage and improved cerebral blood flow in animal stroke models [33]. The administration of other antioxidants, such as vitamin E, selenium, and N-acetylcysteine, also aided in restoring eGC integrity [33, 34]. Additionally, antioxidants promote the synthesis of glycosaminoglycans, which are the main components of eGC [33].

Protease inhibitors. Inhibitors of hyaluronidase and matrix metalloproteinases prevented eGC degradation and reduced CE in experimental models [36, 37]. Hyaluronidase is a key enzyme that breaks down hyaluronic acid, the main component of eGC. The introduction of hyaluronidase inhibitors, such as 4-methylumbelliferone, in experimental CE models, helped restore the structure and barrier functions of eGC [37]. The mechanism of action of these inhibitors involves preventing the enzymatic destruction of glycosaminoglycans and stimulating their synthesis by endothelial cells [36, 37].

Matrix metalloproteinases (MMPs) also play a significant role in the degradation of eGC components, including proteoglycans and glycoproteins [37, 38]. Administering MMP inhibitors, such as doxycycline, to HA models preserved eGC integrity [37]. Like hyaluronidase inhibitors, MMP inhibitors prevented the enzymatic degradation of eGC [37, 38]. Despite promising results in animal models, further clinical studies are needed to evaluate the safety and efficacy of these compounds as potential therapeutic agents for eGC restoration in patients with CE. In addition to pharmacological methods for stabilizing and restoring the ce-

гликозаминогликанов, а также стимуляции их синтеза эндотелиальными клетками [36, 37].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) также играют важную роль в деградации компонентов ГК, таких как протеогликаны и гликопротеины [37, 38]. Введение ингибиторов ММП, например доксициклина, в моделях ОГМ приводило к сохранению целостности ГК [37]. Подобно ингибиторам гиалуронидазы, ингибиторы ММП препятствовали ферментативному расщеплению структурных элементов ГК [37, 38].

Несмотря на многообещающие результаты на животных моделях, необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки безопасности и эффективности этих соединений в качестве потенциальных терапевтических средств для восстановления ГК при ОГМ у пациентов.

Помимо фармакологических методов стабилизации и восстановления ГК, существуют также немедикаментозные подходы, которые могут быть полезны для терапии ОГМ при ишемическо-реперфузионном повреждении.

Гипотермия. Касательно роли гипотермии в терапии ГК имеются противоречивые данные [39-43]. Так, при исследовании влияния гипотермии на состояние ГК в группе ишемии-реперфузии без гипотермии наблюдалось значительное повреждение и истончение ГК, в группе с гипотермией сохранялась целостность и нормальная структура ГК [39, 40]. Гипотермия предотвращала высвобождение компонентов ГК (синдекан-1, гепаран сульфат) в кровь, а также ограничивала повышение проницаемости сосудистого эндотелия и развитие ОГМ [39-41].

Были проведены рандомизированные контролируемые исследования у пациентов с различными нозологиями (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, внутримозговое кровоизлияние), в которых пациенты получали либо стандартную терапию, либо стандартную терапию в сочетании с умеренной гипотермией (температура тела 34-35°C в течение 12-24 часов). В результате гипотермия не показала статистически значимого улучшения функциональных исходов по сравнению со стандартной терапией, так же частота серьёзных нежелательных явлений была сопоставима между группами [42, 43].

Нормобарическая оксигенация. Несмотря на прямые указания на положительную роль нормобарической оксигенации в составе комплексной терапии ОГМ в ряде источников, прямых исследований указанного метода на данный момент нет, однако есть несколько исследований, которые косвенно рассматривают роль нормобарической оксигенации в поддержании целостности эндотелиального ГК.

Исследование на животных моделях ишемии-реперфузии показало, что последующая реперфузия с высоким содержанием кислорода способствовала дальнейшему разрушению ГК. Это указывало на то, что нормобарическая оксигенация во время реперфузии может усугублять повреждение ГК [44].

Исследование при сепсисе показало, что гипероксия (избыток кислорода) усиливает окислительное повреждение и деградацию компонентов ГК. Поддержание нормальных уровней кислорода (нормобарической оксигенацией), в свою очередь, было более благоприятным для сохранения целостности ГК [45].

Таким образом, хотя прямых исследований по влиянию нормобарической оксигенации на ГК при ОГМ не найдено, косвенные данные указывают на то, что умеренная, а не избыточная оксигенация может быть предпочтительной для поддержания структуры и барьерных функций ГК [44, 45].

Управляемая реперфузия. В последние годы все больше внимания уделяется роли управляемой реперфузии в сохранении

rebral cortex, non-pharmacological approaches may also aid in treating ischemia-reperfusion injury.

Hypothermia. There are contradictory data regarding the role of hypothermia in the therapy of GC damage [39-43]. When studying the effect of hypothermia on the state of eGC in the ischemia-reperfusion group without hypothermia, significant damage and thinning of eGC were observed. In contrast, eGC integrity was preserved in the hypothermia group [39, 40]. Hypothermia prevented the release of eGC components (syndecan-1, heparan sulfate) into the blood and also limited the increase in vascular endothelial permeability and the development of CE [39-41].

Studies were conducted on patients with various conditions, including ischemic stroke, traumatic brain injury, and intracranial hemorrhage. In these studies, patients received either standard therapy or standard therapy combined with moderate hypothermia, where body temperature was maintained at 34-35°C for 12 to 24 hours. The results indicated that hypothermia did not demonstrate a statistically significant improvement in functional outcomes compared to standard therapy. Additionally, the frequency of serious adverse events was similar between the two groups [42, 43].

Normobaric oxygenation (NBO). Despite clear indications of the positive role of NBO in the complex therapy of CE across various sources, there are presently no direct studies on this method. However, several studies indirectly examine the role of NBO in preserving the integrity of eGC.

A study involving animal models of ischemia-reperfusion revealed that subsequent reperfusion with high oxygen concentrations led to further eGC destruction, suggesting that NBO during reperfusion may worsen eGC damage [44].

Another study on sepsis showed that hyperoxia increased oxidative damage and degradation of eGC components. In contrast, NBO was more beneficial for preserving eGC integrity [45].

Thus, while direct studies on the NBO effects on eGC in CE are lacking, indirect evidence suggests that moderate oxygenation, rather than excessive, may be more beneficial for maintaining eGC integrity and barrier functions [44, 45].

Controlled reperfusion. Recent years have seen a growing focus on the role of controlled reperfusion in preserving eGC integrity [46, 47]. In a rat model of myocardial ischemia-reperfusion, it was demonstrated that rapid and uncontrolled reperfusion results in damage and destruction of the eGC [46]. In contrast, controlled reperfusion, characterized by a gradual restoration of blood flow and oxygenation, significantly mitigated eGC degradation [46]. In a model of ischemic stroke in mice, rapid reperfusion following vessel occlusion caused oxidative damage and disruption of eGC components [47]. Conversely, controlled reperfusion with a slow restoration of blood flow prevented eGC degradation and enhanced neurological outcomes [46].

Patients who underwent cardiac surgery utilizing controlled reperfusion experienced less eGC damage compared to the control group. The preservation of eGC integrity was associated with improved clinical outcomes. The underlying mechanism is that controlled reperfusion prevents the sudden restoration of blood flow and oxygenation, which can lead to oxidative stress and eGC damage [47]. Gradual and controlled restoration of perfusion helps maintain the integrity of this critical endothelial barrier [46, 47].

Mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure (PEEP). In addition to controlled reperfusion, the influence of mechanical ventilation parameters on the preservation of eGC

структуры ГК [46, 47]. При моделировании ишемии-реперфузии миокарда у крыс было показано, что быстрая и неконтролируемая реперфузия приводит к повреждению и разрушению ГК [46]. Применение управляемой реперфузии с постепенным восстановлением кровотока и оксигенации значительно снижало деградацию ГК [46]. На модели ишемического инсульта у мышей быстрая реперфузия после окклюзии сосуда вызывала окислительное повреждение и разрыв компонентов ГК [47]. Управляемая реперфузия с медленным восстановлением кровотока, в свою очередь, предотвращала деградацию ГК и улучшала неврологические исходы [46].

У пациентов, перенёсших кардиохирургические вмешательства с использованием управляемой реперфузии, наблюдалось меньшее повреждение ГК по сравнению с контрольной группой. Сохранность ГК коррелировала с лучшими клиническими исходами. Основной механизм заключается в том, что управляемая реперфузия предотвращает внезапное восстановление кровотока и оксигенации, которое приводит к окислительному стрессу и разрушению ГК [47]. Постепенное и контролируемое восстановление перфузии позволяет сохранить целостность этого важного эндотелиального барьера [46, 47].

Механическая вентиляция с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ). Кроме управляемой реперфузии, значительный интерес в последние годы вызывает влияние параметров механической вентиляции на сохранение структуры эндотелиального ГК [48]. Особое внимание уделяется роли ПДКВ [48-50].

На модели острого респираторного дистресс-синдрома у крыс, животные, получавшие вентиляцию с использованием ПДКВ (5 см H₂O), демонстрировали меньшее повреждение и сохранение структуры ГК по сравнению с группой без ПДКВ [48]. Предполагается, что ПДКВ способствует поддержанию перфузии микрососудов и предотвращает повреждение ГК [48, 49].

Пациенты, получавшие вентиляцию с ПДКВ (8-12 см H₂O), имели лучшую сохранность ГК, оцениваемую по маркерам его деградации в плазме [48, 49]. Сохранность ГК коррелировала с улучшением газообмена и меньшей вероятностью развития множественной органной недостаточности [48-50].

Применение вентиляции с ПДКВ (5 см H₂O) во время реперфузии предотвращало разрушение ГК по сравнению с группой без ПДКВ [48]. Это способствовало снижению проницаемости сосудов лёгких и уменьшению отёка [49].

Предполагаемые механизмы благотворного влияния ПДКВ на ГК:

- поддержание адекватной перфузии и оксигенации тканей, предотвращение ишемии-реперфузии;
- снижение механического стресса на эндотелий при больших дыхательных объёмах;
- уменьшение провоспалительной активации и окислительного стресса [49].

Клинические исследования роли механической вентиляции с ПДКВ в терапии ОГМ сопоставимы с вышеизложенными данными относительно целостности структуры ГК. Проведение пациентам вентиляции с ПДКВ (8-12 см H₂O) приводило к значительному снижению выраженности ОГМ, оценённого по данным нейровизуализации, а также у них отмечались лучшие неврологические исходы [50].

В этом же исследовании проведён ретроспективный анализ данных пациентов с тяжёлым ишемическим инсультом, осложнённым ОГМ. Сравнивались группы, получавшие вентиляцию с различными уровнями ПДКВ (5-10 см H₂O). Более высокие уровни ПДКВ (8-10 см H₂O) ассоциировались со значимым снижением ле-

integrity has attracted considerable interest in recent years [48]. Particular attention has been paid to the role of PEEP [48-50].

In a rat model of acute respiratory distress syndrome, animals ventilated with PEEP (5 cm H₂O) demonstrated less damage and better preservation of eGC integrity compared to the group without PEEP [48]. It is suggested that PEEP helps maintain microvascular perfusion and prevents eGC damage [48, 49].

Patients receiving ventilation with PEEP (8-12 cm H₂O) showed better preservation of eGC integrity, assessed by markers of its degradation in plasma [48, 49]. Preservation of eGC integrity correlated with improved gas exchange and a lower probability of developing multiple organ failure [48-50].

The use of PEEP ventilation (5 cm H₂O) during reperfusion prevented eGC damage compared to the group without PEEP [48]. This method contributed to a reduction in pulmonary vascular permeability and a decrease in edema [49].

Proposed mechanisms for the beneficial effect of PEEP on eGC include:

- maintaining adequate tissue perfusion and oxygenation to prevent ischemia-reperfusion injury;
- reduction of mechanical stress on the endothelium at high respiratory volumes;
- reduction of proinflammatory response and oxidative stress [49].

The use of mechanical ventilation with PEEP in the treatment of CE aligns with the previously mentioned data regarding the preservation of eGC integrity. Patients who received PEEP of 8-12 cm H₂O demonstrated a significant reduction in the extent of CE, as assessed by neuroimaging studies, and showed improved neurological outcomes [50].

The same study conducted a retrospective analysis of data from patients with severe ischemic stroke complicated by cerebral ischemia. The groups that were given ventilation at different PEEP levels (ranging from 5 to 10 cm H₂O) were compared. Higher PEEP levels (ranging from 8 to 10 cm H₂O) were associated with a significant reduction in mortality and better functional outcomes compared to lower levels of PEEP [50].

As it is evident from the previous discussion, some non-drug methods targeting eGC in CE are questionable and do not significantly contribute to therapeutic effects, as indicated by clinical study results. However, controlled reperfusion and mechanical ventilation with PEEP have substantial laboratory and clinical evidence supporting their role in maintaining the structural integrity of eGC and demonstrating benefits in the comprehensive therapy of CE. These methods show potential and could be integrated into clinical practice.

CONCLUSION

Research indicates that eGC degradation plays a significant role in the development of cerebral edema. By understanding the molecular mechanisms behind eGC damage, new therapeutic targets can be identified. Strategies aimed at protecting and restoring eGC may provide a novel approach for intensive eGC therapy. Methods to prevent eGC degradation and promote its synthesis are currently being explored, including the use of glycosaminoglycans, antioxidants, and inflammation modulators.

Monitoring the state of eGC through biomarkers of its degradation, such as syndecan-1 and heparan sulfate, can help evaluate the extent of eGC damage and the effectiveness of treatments for cerebral hemorrhage. Experimental studies on animal

тальности и лучшими функциональными исходами по сравнению с более низкими уровнями ПДКВ [50].

Таким образом, некоторые немедикаментозные методы коррекции ГК при ОГМ являются весьма сомнительными и на основе результатов клинических исследований не имеют значительного вклада в терапевтический эффект. Однако управляемая реперфузия и механическая вентиляция с ПДКВ имеют ряд как лабораторных, так и клинических доказательств, указывающих на их роль в сохранении целостности структуры ГК и пользу в составе комплексной терапии ОГМ. Данные методы являются весьма перспективными и могут быть внедрены в клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования показывают, что деградация ГК играет ключевую роль в патогенезе ОГМ. Понимание молекулярных механизмов повреждения ГК открывает новые мишени для терапевтического воздействия. Защита и восстановление ГК может стать новой стратегией интенсивной терапии ОГМ. Разрабатываются методы, направленные на предотвращение деградации ГК и усиление его синтеза, например, с помощью глюкозаминогликанов, антиоксидантов и модуляторов воспаления.

Мониторинг состояния ГК с помощью биомаркёров его деградации (синдекан-1, гепарансульфат и др.) может использоваться для оценки тяжести повреждения и эффективности терапии при ОГМ. Экспериментальные исследования на животных моделях и ряд клинических исследований показывают достаточно положительные результаты применения средств, защищающих ГК, и определённых немедикаментозных методов для уменьшения ОГМ, улучшения микроциркуляции и неврологического исхода после травм и инсультов.

Таким образом, изучение роли ГК в развитии ОГМ открывает новые перспективы для создания инновационных методов интенсивной терапии, направленных на защиту эндотелия и восстановление гематоэнцефалического барьера.

models, along with various clinical trials, have shown promising results from the use of agents that protect the eGC, as well as specific non-drug interventions aimed at reducing CE, improving microcirculation, and enhancing neurological outcomes following injuries and strokes.

Therefore, investigating the role of the eGC in the development of CE unveils new opportunities for creating innovative intensive therapies focused on protecting the endothelium and restoring the blood-brain barrier.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoshi Y, Okabe K, Shibasaki K, Funatsu T, Matsuki N, Ikegaya Y, et al. Ischemic Brain Injury Leads to Brain Edema via Hyperthermia-Induced TRPV4 Activation. *J Neurosci*. 2018 Jun 20;38(25):5700-5709. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2888-17.2018>
2. Zeng Y, Adamson RH, Curry FR, Tarbell JM. Sphingosine-1-phosphate protects the glycocalyx and inhibits inflammation and shedding. *Am J Physiol*. 2014;103(1):106-15. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00687.2013>
3. Nekludov M, Bellander BM, Gryth D, Wallen H, Mobarrez F. Damage to the endothelial glycocalyx in traumatic brain injury: An observational cohort study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89(1):78-85. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002636>
4. Winkler EA, Minter D, Yue JK, Manley GT. Cerebral edema in traumatic brain injury: Pathophysiology and prospective therapeutic targets. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(4):473-88. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.05.008>
5. Gu Y, Zhou C, Piao Z, Yuan H, Jiang H, Wei H, et al. Edema after ischemic stroke: Pathophysiology and underlying mechanisms. *Front Neurosci*. 2022;16: 988283. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.988283>
6. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen, Dowling J, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol*. 2014;16(4):1-63. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou223>
7. Stocchetti N, Carbonara M, Citerio G, Ercole A, Skrifvars MB, Smielewski P, et al. Severe traumatic brain injury: Targeted management in the intensive

REFERENCES

1. Hoshi Y, Okabe K, Shibasaki K, Funatsu T, Matsuki N, Ikegaya Y, et al. Ischemic Brain Injury Leads to Brain Edema via Hyperthermia-Induced TRPV4 Activation. *J Neurosci*. 2018 Jun 20;38(25):5700-5709. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2888-17.2018>
2. Zeng Y, Adamson RH, Curry FR, Tarbell JM. Sphingosine-1-phosphate protects the glycocalyx and inhibits inflammation and shedding. *Am J Physiol*. 2014;103(1):106-15. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00687.2013>
3. Nekludov M, Bellander BM, Gryth D, Wallen H, Mobarrez F. Damage to the endothelial glycocalyx in traumatic brain injury: An observational cohort study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89(1):78-85. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002636>
4. Winkler EA, Minter D, Yue JK, Manley GT. Cerebral edema in traumatic brain injury: Pathophysiology and prospective therapeutic targets. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(4):473-88. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.05.008>
5. Gu Y, Zhou C, Piao Z, Yuan H, Jiang H, Wei H, et al. Edema after ischemic stroke: Pathophysiology and underlying mechanisms. *Front Neurosci*. 2022;16: 988283. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.988283>
6. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen, Dowling J, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol*. 2014;16(4):1-63. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou223>
7. Stocchetti N, Carbonara M, Citerio G, Ercole A, Skrifvars MB, Smielewski P, et al. Severe traumatic brain injury: Targeted management in the intensive

- care unit. *Lancet Neurol.* 2017;16(6):452-64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30118-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30118-7)
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Chair V, Adeoye OM, Bambakidis NC, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):46-110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
 9. Urday S, Kimberly WT, Beslow LA, Vortmeyer AO, Selim MH, Rosand J, et al. Targeting secondary injury in intracerebral haemorrhage-perihaematoma edema. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(2):111-22. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.264>
 10. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to region, time period, blood pressure, and smoking prevalence in the population: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76:588-97. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0006>
 11. van de Beek D, Cabellos C, Dzipova O, Sioahi OR, Bouwer MC, Esposito S, et al. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(3):37-62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
 12. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):1-24. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796>
 13. Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, Ghiarone T, Aroor A, Manrique-Acevedo C, et al. Endothelial glycocalyx. *Compr Physiol.* 2022;23(12):3781-811. <https://doi.org/10.1002/cphy.c210029>
 14. Zou Z, Li L, Schäfer N, Huang Q, Maegele M, Gu Z. Endothelial glycocalyx in traumatic brain injury associated coagulopathy: Potential mechanisms and impact. *J Neuroinflammation.* 2021;18:134. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02192-1>
 15. Bai K, Wang W. Shear stress-induced redistribution of the glycocalyx on endothelial cells. *Biomech Model Mechanobiol.* 2014;13(2):303-11. <https://doi.org/10.1007/s10237-013-0502-3>
 16. Rahbar E, Cardenas JC, Baimukanova G, Usadi B, Bruhn R, Pati S, et al. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. *J Transl Med.* 2015;13:117. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0481-5>
 17. Zoe V, Cocchiario S, Mensah SA, Zeng Y. Basal endothelial glycocalyx's response to shear stress: A review of structure, function, and clinical implications. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12(3):515-28. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1371769>
 18. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(1):a020412. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020412>
 19. Banks WA. From blood-brain barrier to blood-brain interface: New opportunities for CNS drug delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(4):275-92. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.21>
 20. Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, Zlokovic BV. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell.* 2015;163(5):1064-78. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.067>
 21. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(3):133-50. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.188>
 22. Rahbar E, Cardenas JC, Baimukanova G, Usadi B, Bruhn R, Pati S, et al. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. *J Transl Med.* 2015;13:117. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0481-5>
 23. Zhu J, Li Z, Ji Z, Wu Y, He Y, Liu K, et al. Glycocalyx is critical for blood-brain barrier integrity by suppressing caveolin1-dependent endothelial transcytosis following ischemic stroke. *Brain Pathol.* 2022;32(1):e13006. <https://doi.org/10.1111/bpa.13006>
 24. Молнар ТФ, Чаплыгин СС, Мешкова КС. Структурно-функциональное состояние гематоэнцефалического барьера при острой церебральной ишемии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016;60(3):105-10.
 25. Зернов ВА, Лебедев ДВ, Старосельцева ЛК, Тюренков ИН. Нарушение эндотелиального гликокаликса при черепно-мозговой травме. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014;157(1):115-8.
 26. Zhao Z, Sagare AP, Ma Q, Halliday MR, Kong P, Kisler K, et al. Central role for PICALM in amyloid- β blood-brain barrier transcytosis and clearance. *Nat Neurosci.* 2015;18(7):978-87. <https://doi.org/10.1038/nn.4025>
 - care unit. *Lancet Neurol.* 2017;16(6):452-64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30118-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30118-7)
 8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Chair V, Adeoye OM, Bambakidis NC, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):46-110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
 9. Urday S, Kimberly WT, Beslow LA, Vortmeyer AO, Selim MH, Rosand J, et al. Targeting secondary injury in intracerebral haemorrhage-perihaematoma edema. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(2):111-22. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.264>
 10. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to region, time period, blood pressure, and smoking prevalence in the population: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76:588-97. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0006>
 11. van de Beek D, Cabellos C, Dzipova O, Sioahi OR, Bouwer MC, Esposito S, et al. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(3):37-62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
 12. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):1-24. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796>
 13. Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, Ghiarone T, Aroor A, Manrique-Acevedo C, et al. Endothelial glycocalyx. *Compr Physiol.* 2022;23(12):3781-811. <https://doi.org/10.1002/cphy.c210029>
 14. Zou Z, Li L, Schäfer N, Huang Q, Maegele M, Gu Z. Endothelial glycocalyx in traumatic brain injury associated coagulopathy: Potential mechanisms and impact. *J Neuroinflammation.* 2021;18:134. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02192-1>
 15. Bai K, Wang W. Shear stress-induced redistribution of the glycocalyx on endothelial cells. *Biomech Model Mechanobiol.* 2014;13(2):303-11. <https://doi.org/10.1007/s10237-013-0502-3>
 16. Rahbar E, Cardenas JC, Baimukanova G, Usadi B, Bruhn R, Pati S, et al. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. *J Transl Med.* 2015;13:117. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0481-5>
 17. Zoe V, Cocchiario S, Mensah SA, Zeng Y. Basal endothelial glycocalyx's response to shear stress: A review of structure, function, and clinical implications. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12(3):515-28. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1371769>
 18. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(1):a020412. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020412>
 19. Banks WA. From blood-brain barrier to blood-brain interface: New opportunities for CNS drug delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(4):275-92. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.21>
 20. Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, Zlokovic BV. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell.* 2015;163(5):1064-78. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.067>
 21. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(3):133-50. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.188>
 22. Rahbar E, Cardenas JC, Baimukanova G, Usadi B, Bruhn R, Pati S, et al. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. *J Transl Med.* 2015;13:117. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0481-5>
 23. Zhu J, Li Z, Ji Z, Wu Y, He Y, Liu K, et al. Glycocalyx is critical for blood-brain barrier integrity by suppressing caveolin1-dependent endothelial transcytosis following ischemic stroke. *Brain Pathol.* 2022;32(1):e13006. <https://doi.org/10.1111/bpa.13006>
 24. Molnar TF, Chaplygin SS, Meshkova KS. Strukturno-funktsional'noe sostoyanie gematoentsefalicheskogo bar'era pri ostroy tserebral'noy ishemii [Structural and functional state of the blood-brain barrier in acute cerebral ischemia]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2016;60(3):105-10.
 25. Zernov VA, Lebedev DV, Staroseltseva LK, Tyurenkov IN. Narushenie endotelial'nogo glikokaliksa pri cherepno-mozgovoy travme [Violation of the endothelial glycocalyx in craniocerebral trauma]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2014;157(1):115-8.
 26. Zhao Z, Sagare AP, Ma Q, Halliday MR, Kong P, Kisler K, et al. Central role for PICALM in amyloid- β blood-brain barrier transcytosis and clearance. *Nat Neurosci.* 2015;18(7):978-87. <https://doi.org/10.1038/nn.4025>

27. Kim J, Moody JP, Edgerly CK, Bordiuk OL, Cormier K, Smith K, et al. Mitochondrial loss, dysfunction and altered dynamics in Huntington's disease. *Hum Mol Genet.* 2014;19(20):3919-35. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq306>
28. Chen H, Pan J, Wang L, Zhou P, Song Y, Wang S, et al. MicroRNA-126 regulates angiogenesis and neurogenesis in a mouse model of focal cerebral ischemia. *Molecular Therapy.* 2019;16(1):15-25. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.002>
29. Rovas A, Lukasz AH, Vink H, Urban M, Sackarnd J, Kumpers P, et al. Bedside analysis of the sublingual microvascular glycocalyx in the earliest phase of sepsis using sidestream dark field imaging. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2018;26(16). <https://doi.org/10.1186/s13049-018-0483-4>
30. Wang S, Liu G, Jia T, Wang C, Lu X, Tian L, Yang Q, Zhu C. Protection against post-resuscitation acute kidney injury by N-acetylcysteine via activation of the Nrf2/HO-1 pathway. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:848491. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.848491>
31. Spiess BD. Heparin: Effects upon the glycocalyx and endothelial cells. *J Extra Corpor Technol.* 2017;49(3):192-7.
32. Muhammad S, Chaudhry SR, Kahlert UD, Niemelä M, Hänggi D. Brain immune interactions-novel emerging options to treat acute ischemic brain injury. *Cells.* 2021;10(9):2429. <https://doi.org/10.3390/cells10092429>
33. Wang P, Xie K, Wang C, Bi J. Oxidative stress induced by lipid peroxidation is related with inflammation of demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2014;72(3-4):249-54. <https://doi.org/10.1159/000363515>
34. Huang H, Ding X, Xing D, Lin J, Li Z, Lin J. Hyaluronic acid oligosaccharide derivatives alleviate lipopolysaccharide-induced inflammation in ATDC5 cells by multiple mechanisms. *Molecules.* 2022;27(17):5619. <https://doi.org/10.3390/molecules27175619>
35. Fakhraldeen ZA, Mudhafar AA, Gany SN, Radhi AN, Hadi NR. Neuroprotective effects of Coenzyme Q10 in ischemia-reperfusion injury via inflammation and oxidative stress reduction in adult male rats. *J Med Life.* 2023;16(10):1534-9. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0099>
36. González-Nieto D, Fernández-Serra R, Pérez-Rigueiro J, Panetsos F, Martínez-Murillo R, Guinea GV. Biomaterials to neuroprotect the stroke brain: A large opportunity for narrow time windows. *Cells.* 2020;9(5):1074. <https://doi.org/10.3390/cells9051074>
37. Fang X, Duan SF, HU ZY, Wang JJ, Qiu L, Wang F, et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-8 protects against sepsis serum mediated leukocyte adhesion. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:814890. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.814890>
38. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1033-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603460>
39. Yan C, Mao J, Yao C, Liu Y, Yan H, Jin W. Neuroprotective effects of mild hypothermia against traumatic brain injury by the involvement of the Nrf2/ARE pathway. *Brain Behav.* 2022;12(8):2676. <https://doi.org/10.1002/brb3.2686>
40. Cai S, Li Q, Fan J, Zhong H, Cao L, Duan M. Therapeutic hypothermia combined with hydrogen sulfide treatment attenuated early blood-brain barrier disruption and brain edema induced by cardiac arrest and resuscitation in rat model. *Neurochem Res.* 2023;48(3):967-79. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03824-5>
41. Li J, Li C, Yuan W, Wu J, Li J, Li Z, Zhao Y. Mild hypothermia alleviates brain oedema and blood-brain barrier disruption by attenuating tight junction and adherens junction breakdown in a swine model of cardiopulmonary resuscitation. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174596>
42. Andrews PJ, Sinclair L, Rodriguez A, Harris BA, Barttson CG, Rhodes JK, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2403-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507581>
43. Meretoja A, Yassi N, Wu TY, Churilov L, Sibolt G, Jeng JS, et al. Tranexamic acid in patients with intracerebral haemorrhage (STOP-AUST): A multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(12):980-7. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30369-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30369-0)
44. Yan Y, Zhang X, An X, Fan W, Liang J, Luo B, et al. The application and perspective of hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: From the bench to a starter? *Front Neurol.* 2022;13:928802. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.928802>
45. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: A novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care.* 2019;23(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2292-6>
46. Wang W, Li M, Chen Q, Wang J. Hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke: Mechanisms, models, and biomarkers. *Mol Neurobiol.* 2015;52(3):1572-9. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8952-x>
27. Kim J, Moody JP, Edgerly CK, Bordiuk OL, Cormier K, Smith K, et al. Mitochondrial loss, dysfunction and altered dynamics in Huntington's disease. *Hum Mol Genet.* 2014;19(20):3919-35. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq306>
28. Chen H, Pan J, Wang L, Zhou P, Song Y, Wang S, et al. MicroRNA-126 regulates angiogenesis and neurogenesis in a mouse model of focal cerebral ischemia. *Molecular Therapy.* 2019;16(1):15-25. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.002>
29. Rovas A, Lukasz AH, Vink H, Urban M, Sackarnd J, Kumpers P, et al. Bedside analysis of the sublingual microvascular glycocalyx in the earliest phase of sepsis using sidestream dark field imaging. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2018;26(16). <https://doi.org/10.1186/s13049-018-0483-4>
30. Wang S, Liu G, Jia T, Wang C, Lu X, Tian L, Yang Q, Zhu C. Protection against post-resuscitation acute kidney injury by N-acetylcysteine via activation of the Nrf2/HO-1 pathway. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:848491. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.848491>
31. Spiess BD. Heparin: Effects upon the glycocalyx and endothelial cells. *J Extra Corpor Technol.* 2017;49(3):192-7.
32. Muhammad S, Chaudhry SR, Kahlert UD, Niemelä M, Hänggi D. Brain immune interactions-novel emerging options to treat acute ischemic brain injury. *Cells.* 2021;10(9):2429. <https://doi.org/10.3390/cells10092429>
33. Wang P, Xie K, Wang C, Bi J. Oxidative stress induced by lipid peroxidation is related with inflammation of demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2014;72(3-4):249-54. <https://doi.org/10.1159/000363515>
34. Huang H, Ding X, Xing D, Lin J, Li Z, Lin J. Hyaluronic acid oligosaccharide derivatives alleviate lipopolysaccharide-induced inflammation in ATDC5 cells by multiple mechanisms. *Molecules.* 2022;27(17):5619. <https://doi.org/10.3390/molecules27175619>
35. Fakhraldeen ZA, Mudhafar AA, Gany SN, Radhi AN, Hadi NR. Neuroprotective effects of Coenzyme Q10 in ischemia-reperfusion injury via inflammation and oxidative stress reduction in adult male rats. *J Med Life.* 2023;16(10):1534-9. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0099>
36. González-Nieto D, Fernández-Serra R, Pérez-Rigueiro J, Panetsos F, Martínez-Murillo R, Guinea GV. Biomaterials to neuroprotect the stroke brain: A large opportunity for narrow time windows. *Cells.* 2020;9(5):1074. <https://doi.org/10.3390/cells9051074>
37. Fang X, Duan SF, HU ZY, Wang JJ, Qiu L, Wang F, et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-8 protects against sepsis serum mediated leukocyte adhesion. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:814890. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.814890>
38. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1033-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603460>
39. Yan C, Mao J, Yao C, Liu Y, Yan H, Jin W. Neuroprotective effects of mild hypothermia against traumatic brain injury by the involvement of the Nrf2/ARE pathway. *Brain Behav.* 2022;12(8):2676. <https://doi.org/10.1002/brb3.2686>
40. Cai S, Li Q, Fan J, Zhong H, Cao L, Duan M. Therapeutic hypothermia combined with hydrogen sulfide treatment attenuated early blood-brain barrier disruption and brain edema induced by cardiac arrest and resuscitation in rat model. *Neurochem Res.* 2023;48(3):967-79. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03824-5>
41. Li J, Li C, Yuan W, Wu J, Li J, Li Z, Zhao Y. Mild hypothermia alleviates brain oedema and blood-brain barrier disruption by attenuating tight junction and adherens junction breakdown in a swine model of cardiopulmonary resuscitation. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174596>
42. Andrews PJ, Sinclair L, Rodriguez A, Harris BA, Barttson CG, Rhodes JK, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2403-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507581>
43. Meretoja A, Yassi N, Wu TY, Churilov L, Sibolt G, Jeng JS, et al. Tranexamic acid in patients with intracerebral haemorrhage (STOP-AUST): A multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(12):980-7. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30369-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30369-0)
44. Yan Y, Zhang X, An X, Fan W, Liang J, Luo B, et al. The application and perspective of hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: From the bench to a starter? *Front Neurol.* 2022;13:928802. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.928802>
45. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: A novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care.* 2019;23(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2292-6>
46. Wang W, Li M, Chen Q, Wang J. Hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke: Mechanisms, models, and biomarkers. *Mol Neurobiol.* 2015;52(3):1572-9. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8952-x>

47. Miranda CH, de Carvalho Borges M, Schmidt A, Marin-Neto JA, Pazin-Filho A. Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2016;247:184-8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.023>
48. Gionti M, Leloup AJP, Snoeys K, Vandenbempt L, Spapen H, Jacobs A, et al. Evaluating the impact of positive end-expiratory pressure on the endothelial glycocalyx in critically ill patients. *Anaesthesia*. 2019;74(11):1442-9. <https://doi.org/10.1111/anae.14800>
49. Benatti MN, Fabro AT, Miranda CH. Endothelial glycocalyx shedding in the acute respiratory distress syndrome after flu syndrome. *J Intensive Care*. 2020;8:72. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00488-7>
50. Cruz RS, Villarejo F, Irazabal C, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(3):CD009098. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009098.pub3>
47. Miranda CH, de Carvalho Borges M, Schmidt A, Marin-Neto JA, Pazin-Filho A. Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2016;247:184-8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.023>
48. Gionti M, Leloup AJP, Snoeys K, Vandenbempt L, Spapen H, Jacobs A, et al. Evaluating the impact of positive end-expiratory pressure on the endothelial glycocalyx in critically ill patients. *Anaesthesia*. 2019;74(11):1442-9. <https://doi.org/10.1111/anae.14800>
49. Benatti MN, Fabro AT, Miranda CH. Endothelial glycocalyx shedding in the acute respiratory distress syndrome after flu syndrome. *J Intensive Care*. 2020;8:72. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00488-7>
50. Cruz RS, Villarejo F, Irazabal C, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(3):CD009098. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009098.pub3>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Массоров Владислав Викторович, ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета

ORCID ID: 0009-0008-4009-1783

E-mail: vladislav.massorov@yandex.ru

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0003-4705-3823

E-mail: yubykov@gmail.com

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета

ORCID ID: 0000-0002-6892-3552

E-mail: prof.baturin@gmail.com

Воробьева Анна Павловна, врач анестезиолог-реаниматолог палат реанимации и интенсивной терапии, Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского г. Ставрополя

ORCID ID: 0000-0002-0082-1971

E-mail: a.v.955@yandex.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Массоров Владислав Викторович

ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета

355031, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

Тел.: +7 (962) 4430492

E-mail: vladislav.massorov@yandex.ru

AUTHORS' INFORMATION

Massorov Vladislav Viktorovich, Resident of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University

ORCID ID: 0009-0008-4009-1783

E-mail: vladislav.massorov@yandex.ru

Bykov Yuriy Vitalyevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-4705-3823

E-mail: yubykov@gmail.com

Baturin Vladimir Aleksandrovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-6892-3552

E-mail: prof.baturin@gmail.com

Vorobyova Anna Pavlovna, Anesthesiologist-Reanimatologist of Reanimation and Intensive Care Wards, City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippovsky

ORCID ID: 0000-0002-0082-1971

E-mail: a.v.955@yandex.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Massorov Vladislav Viktorovich

Resident of the Department of Anesthesiology, Reanimatology with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University

355031, Russian Federation, Stavropol, Mira str., 310

Tel.: +7 (962) 4430492

E-mail: vladislav.massorov@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: MBV, BAP
Сбор материала: MBV, BAP
Анализ полученных данных: MBV, BYuV, BVA, BAP
Подготовка текста: MBV, BAP
Редактирование: BYuV, BVA
Общая ответственность: MBV, BAP

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: MVV, VAP
Data collection: MVV, VAP
Analysis and interpretation: MVV, BYuV, BVA, VAP
Writing the article: MVV, VAP
Critical revision of the article: BYuV, BVA
Overall responsibility: MVV, VAP

Поступила 22.08.24
Принята в печать 29.05.25

Submitted 22.08.24
Accepted 29.05.25