



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI**

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК 616.13-002:615.225.3

**INTENSIV TERAPIYADA VAZOPRESSORLAR QO‘LLANILGANDA QON
TOMIRLARDAGI MORFOLOGIK O‘ZGARISHLAR**



Умаров Дониёр Азадбекович

Мамун университети клиник фанлар кафедраси т.ф.н. доцент

E-mail: doniyorumarov1991@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6316-3428>

Тел: +998919122626



Машарибов Дилшод Бохрамович

Мамун университети клиник фанлар кафедраси ассисенти

E-mail: masharibovdilshod93@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6429-9878>

Тел: +998 99 400 83 68

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОСУДИСТЫХ ДИСФУНКЦИЙ ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВАЗОПРЕССОРОВ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

Умаров Дониёр Азадбекович

PhD Доцент кафедры клинических наук Мамунского университета.

E-mail: doniyorumarov1991@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6316-3428>

Тел: +998919122626

Машарибов Дилшод Бохрамович

Ассисент кафедры клинических наук Мамунского университета.

E-mail: masharibovdilshod93@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6429-9878>

Тел: +998 99 400 83 68



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

MORPHOLOGICAL BASES OF VASCULAR DYSFUNCTIONS WITH THE USE OF VASOPRESSORS IN INTENSIVE CARE.

Umarov Doniyor Azadbekovich

Associate Professor of the Department of Clinical Sciences at Mamun University.

E-mail: doniyorumarov1991@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6316-3428>

Тел: +998919122626

Masharibov Dilshod Bahromovich

Assistant of the Department of Clinical Sciences at Mamun University.

E-mail: masharibovdilshod93@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6429-9878>

Тел: +998 99 400 83 68

Annotatsiya: Vazopressorlar (noradrenalin, vazopressin, fenilefrin, adrenalin) sepsis, kardiogen va gipovolemik shokda hayotiy organlarning perfuziyasini ta'minlashda muhim usul bo'lib qolmoqda. Biroq, vazopressorlarning uzoq muddatli yoki yuqori dozalarda qo'llanilishi ko'pincha refrakter vazoplegiya, ishemik-reperfuzion organ zararlanishi va ko'p organ disfunktsiyasining rivojlanishi bilan bog'liq.

Ushbu ishda vazopressor terapiyasi fonida qon tomir devorida yuzaga keladigan morfofunktsional o'zgarishlar to'plangan:

- Endotelial hujayralarning o'tkir zararlanishi va apoptozi (eNOS, VE-kadgerin, trombomodulin ifodasining kamayishi);
- Glikokaliksning dezorganizatsiyasi va endotelial to'siqlarning o'tkazuvchanligining oshishi;
- Induktsiyalangan NO-sintazaning (iNOS) giperekspressiyasi va keyinchalik mushak hujayralarida NO ning katta chiqarilishi, bu katexolaminlarga qarshi retseptorlarning nitrozilatsiyalangan inaktivatsiyasiga olib keladi;
- Arteriyalarning o'rta qavatining remodellingi (elastik tolalarning degradatsiyasi, mushak hujayralarining sekretor turiga o'tish, perivaskulyar fibroz);
- Mikrotrombozlar va terminal arteriollarning okklyuziyasi.

Maxsus e'tibor, noradrenalin va vazopressinning uzoq muddatli infuziyasining eksperimental modellari, shuningdek reanimatsiya profili bo'yicha bemorlarning biopsiya va autopsiya materiallarida olingan gistologik va ultra tuzilish topilmalarga qaratilgan. Morfologik buzilishlarning aniqligi vazopressor yordamining kumulyativ dozi va davomiyligi bilan korrelyatsiyalanadi va noqulay natija uchun mustaqil prediktor hisoblanadi.

Olingan ma'lumotlar, endotelial funktsiyani erta monitoring qilish, maqsadli perfuziya qiymatlariga erishganda vazopressorlar dozalarini o'z vaqtida kamaytirish va qon tomir devorini himoya qilish uchun adjuvant strategiyalarni (past dozalarda kortikosteroidlar, iNOS inhibitori, glikokaliksni tiklaydigan preparatlar) izlash zarurligini asoslaydi.

Kalit so'zlar: vazopressorlar, noradrenalin, vazopressin, endotelial disfunktsiya, glikokaliks, refrakter shok, sepsis, intensiv terapiya, tomir morfologiyasi, endotel apoptozi, nitrozil stress.

Аннотация: Вазопресоры (норадреналин, вазопрессин, фенилэфрин, адреналин) остаётся краеугольным методом поддержания перфузии жизненно важных органов при септическом, кардиогенном и гиповолемическом шоке. Однако длительное или высокодозное применение вазопрессоров нередко сопровождается развитием рефрактерной вазоплегии, ишемически-реперфузионного повреждения органов и полиорганной дисфункции.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

В работе систематизированы современные данные о морфофункциональных изменениях сосудистой стенки, возникающих на фоне вазопрессорной терапии:

- острое повреждение и апоптоз эндотелиальных клеток (снижение экспрессии eNOS, VE-кадгерина, тромбомодулина);
- дезорганизация гликокаликса и повышение проницаемости эндотелиального барьера;
- гиперэкспрессия индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и массивный выброс NO в гладкомышечных клетках с последующей нитрозилирующей инактивацией рецепторов к катехоламинам;
- ремоделирование средней оболочки артерий (деградация эластических волокон, фенотипическое переключение гладкомышечных клеток в секреторный тип, периваскулярный фиброз);
- микротромбозы и окклюзия терминальных артериол.

Особое внимание уделено гистологическим и ультраструктурным находкам, полученным в экспериментальных моделях длительной инфузии норадреналина и вазопрессина, а также в биопсиях и аутопсийном материале пациентов реанимационного профиля. Показано, что выраженность морфологических нарушений коррелирует с кумулятивной дозой и длительностью вазопрессорной поддержки и является независимым предиктором неблагоприятного исхода.

Полученные данные обосновывают необходимость раннего мониторинга эндотелиальной функции, своевременного снижения доз вазопрессоров при достижении целевых значений перфузии и поиска адъювантных стратегий защиты сосудистой стенки (кортикостероиды в низких дозах, ингибиторы iNOS, препараты, восстанавливающие гликокаликс).

Ключевые слова: вазопрессоры, норадреналин, вазопрессин, эндотелиальная дисфункция, гликокаликс, рефрактерный шок, сепсис, интенсивная терапия, морфология сосудов, апоптоз эндотелия, нитрозилирующий стресс.

Annotation: Vasopressor (norepinephrine, vasopressin, phenylephrine, adrenaline) remains a cornerstone method for maintaining perfusion of vital organs in septic, cardiogenic, and hypovolemic shock. However, prolonged or high-dose use of vasopressors is often accompanied by the development of refractory vasoplegia, ischemic-reperfusion organ injury, and multiple organ dysfunction.

This work summarizes current data on the morphofunctional changes in the vascular wall that occur against the background of vasopressor therapy:

- Acute damage and apoptosis of endothelial cells (decreased expression of eNOS, VE-cadherin, thrombomodulin);
- Disorganization of the glycocalyx and increased permeability of the endothelial barrier;
- Hyperexpression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and massive release of nitric oxide (NO) in smooth muscle cells, leading to the nitrosylation-induced inactivation of catecholamine receptors;
- Remodeling of the media of arteries (degradation of elastic fibers, phenotypic switching of smooth muscle cells to a secretory type, perivascular fibrosis);
- Microthrombosis and occlusion of terminal arterioles.

Particular attention is given to histological and ultrastructural findings obtained in experimental models of prolonged infusion of norepinephrine and vasopressin, as well as in biopsies and autopsy material from patients in a resuscitation profile. It has been shown that the severity of morphological disturbances correlates with the cumulative dose and duration of vasopressor support and is an independent predictor of adverse outcomes.



The obtained data justify the need for early monitoring of endothelial function, timely reduction of vasopressor doses upon reaching target perfusion values, and the search for adjunctive strategies to protect the vascular wall (low-dose corticosteroids, iNOS inhibitors, agents that restore the glycocalyx).

Keywords: vasopressors, norepinephrine, vasopressin, endothelial dysfunction, glycocalyx, refractory shock, sepsis, intensive care, vessel morphology, endothelial apoptosis, nitrosyl stress.

Актуальность: Вазопрессорная терапия остаётся основным и часто единственным способом поддержания адекватной перфузии органов при рефрактерном шоке различной этиологии (септическом, кардиогенном, геморрагическом, нейрогенном). По данным международных регистров (2023–2025 гг.), более 60% пациентов с септическим шоком и до 90% больных с кардиогенным шоком III–IV стадии получают вазопрессоры в течение первых 48 часов пребывания в ОРИТ. При этом средняя продолжительность вазопрессорной поддержки увеличилась с 2–3 суток в 2010 г. до 5–9 суток в настоящее время, а кумулятивные дозы норадреналина нередко превышают 1–2 мкг/кг/мин на протяжении многих дней.

Несмотря на очевидную жизнеспасающую роль, длительное применение высоких доз вазопрессоров ассоциировано с парадоксальным ухудшением прогноза: летальность при рефрактерном шоке превышает 70–80%, а развитие вазоплегической формы шока (отсутствие ответа на катехоламины) считается терминальной стадией. Клинические наблюдения и экспериментальные данные последних лет убедительно показывают, что одной из ведущих причин прогрессирования шока и полиорганной недостаточности является прямое токсическое и ишемическое повреждение сосудистой стенки, индуцируемое самими вазопрессорами.

До настоящего времени механизмы этой «вазопрессор-индуцированной вазоплегии» объяснялись преимущественно функциональными нарушениями (десенситизация адренорецепторов, гиперпродукция NO). Однако морфологические исследования демонстрируют глубокие структурные изменения эндотелия, гликокаликса и гладкомышечного слоя, которые носят необратимый характер и делают невозможным восстановление нормальной реактивности сосудов даже после устранения первичной причины шока.

1. Отсутствием в современных международных рекомендациях (Surviving Sepsis Campaign 2021, ESC 2024) чётких критериев безопасной длительности и максимально допустимых доз вазопрессоров.

2. Ростом числа пациентов с длительной (>7 суток) вазопрессорной зависимостью в связи с увеличением выживаемости на этапе острой реанимации.

3. Появлением новых данных о том, что морфологические повреждения сосудистой стенки являются независимым предиктором летальности, превосходящим по значимости традиционные показатели (лактата, ScvO₂, SOFA).

4. Необходимостью разработки стратегий эндотелиопротекции и раннего мониторинга сосудистого повреждения (биомаркеры гликокаликса, сублингвальная микрогемодинамика, перфузионная КТ), позволяющих своевременно снижать дозы вазопрессоров или переходить на альтернативные методы гемодинамической поддержки (ЭКМО, Impella, баллонная контрпульсация).

Изучение морфологических основ вазопрессор-индуцированных сосудистых дисфункций имеет первостепенное значение для понимания патогенеза терминальных стадий шока и создания новых подходов к защите сосудистой стенки в интенсивной терапии.

Цель исследования: Систематически изучить морфологические и ультраструктурные изменения сосудистой стенки (эндотелий, гликокаликс, гладкомышечный слой, адвентиция) артериол, артерий мышечного и эластического типа у пациентов и в экспериментальных



моделях при длительном применении вазопрессоров в условиях критических состояний и установить причинно-следственную связь между выраженностью этих изменений и развитием рефрактерной вазоплегии, полиорганной недостаточности и летального исхода.

Материалы и методы

1. Экспериментальная часть

1.1 Животные

- Самцы крыс Wistar (280–350 г, n = 180) и мыши C57BL/6J (n = 60).

- Содержание — виварий СПФ-уровня, протоколы одобрены локальным этическим комитетом (протокол № 24/2024).

1.2 Модели критических состояний и вазопрессорной терапии

а) Эндотоксический шок: внутрибрюшинно липополисахарид E. coli O111:B4 15 мг/кг.

б) Геморрагический шок: контролируемое кровопускание до САД 35–40 мм рт. ст. в течение 60 мин с последующей реинфузией.

Через 60 мин после индукции шока начинали непрерывную внутривенную инфузию (через катетер в яремной вене):

- Норадреналин 0,3–3,0 мкг/кг/мин
- Вазопрессин 0,03–0,3 ЕД/кг/ч
- Комбинация норадреналин + вазопрессин
- Контроль — 0,9 % NaCl в том же объеме

Длительность инфузии: 6 ч, 24 ч, 72 ч, 7 и 14 суток.

Отдельные группы получали адьювантную эндотелиопротекцию (гидрокортизон 5 мг/кг/сут, селексопэг 5 мкг/кг/сут, свежезамороженная плазма 10 мл/кг/сут).

1.3 Забор материала

- Аорта, брыжеечные артерии, лёгочные артериолы, коронарные артерии, почечные афферентные артериолы.

- Фиксация: 4 % параформальдегид и 2,5 % глутаровый альдегид
- Заморозка в азоте для иммунофлюоресценции

1.4 Морфологические и молекулярные методы

- Световая микроскопия: окраска гематоксилином-эозином, орсеином, по ван Гизону

- Трансмиссионная и сканирующая электронная микроскопия (JEOL JEM-1400, Hitachi SU8020)

- Иммуногистохимия и иммунофлюоресценция: eNOS, iNOS, VE-кадгерин, CD31, тромбомодулин, эндотелин-1, α -SMA, SM22 α , коллаген I/III, каспаза-3, 3-нитрозотирозин

- Оценка гликокаликса: лектин FITC-UEA-I и WGA-TRITC, толщина измерялась в 50 случайных сечениях на сосуд

- TUNEL-метод и Annexin V для апоптоза эндотелия
- Western-blot и qRT-PCR на тканях аорты (n = 8 в группе)

2. Клиническая часть (ретроспективно-проспективное когортное исследование)

2.1 Пациенты

- n = 120 взрослых пациентов ОРИТ (2019–2025 гг.) с септическим или кардиогенным шоком, получавших вазопрессоры ≥ 24 ч

- Группы:

- ≤ 3 суток вазопрессоров (n = 42)
- 4–7 суток (n = 38)
- > 7 суток (n = 40)

- Контроль — 20 аутопсий пациентов без шока и вазопрессоров

2.2 Материал - Кожа/подкожная клетчатка и скелетная мышца (биопсия при установке катетеров или аутопсия)



- Аорта и артерии среднего калибра (аутопсийный материал, забор в течение 6 ч после смерти)

2.3 Методы исследования человеческого материала

- Те же гистологические и иммуногистохимические протоколы, что в эксперименте
- Полуколичественная шкала повреждения эндотелия (0–12 баллов) и гликокаликса (0–9 баллов), валидированная на 30 независимых образцах
- Слепая оценка двумя патологоанатомами ($\kappa = 0,89$)

3. Статистическая обработка

- Shapiro-Wilk, затем ANOVA с пост-тестом Тьюки или Крускал-Уоллис
 - Корреляция Спирмена между кумулятивной дозой норадреналина (мкг/кг), длительностью инфузии и морфологическими баллами
 - Многофакторный логистический регресс (зависимая переменная — 28-дневная летальность)
 - ROC-анализ предиктивной ценности морфологических показателей
- Программы: SPSS 27, GraphPad Prism 10, R 4.4.

Результаты и обсуждение: 1. **Экспериментальные модели** Длительная инфузия вазопрессоров даже на фоне стабилизации системной гемодинамики вызывала быстро прогрессирующее и дозозависимое повреждение сосудистой стенки.

Параметр	6–24 ч	72 ч	7–14 суток
Толщина гликокаликса (нм)	–38 %	–71 %	–89 % (практически отсутствует)
Апоптоз эндотелия (TUNEL+, %)	12 ± 4 %	47 ± 9 %	68 ± 11 %
Экспрессия eNOS	↓ 45 %	↓ 82 %	почти не определяется
Экспрессия iNOS (гладкомышечные клетки)	↑ 3,2 раза	↑ 11,8 раза	↑ 19,4 раза
3-нитрозотирозин (маркёр пероксинитрита)	слабоположительный	резко положительный	диффузно-интенсивный
VE-кадгерин, межэндотелиальные контакты	разрывы в 30 % клеток	в 75 % клеток	полная дезорганизация
α -SMA в средней оболочке	без изменений	↓ 34 %	↓ 67 %, фенотип секреторный

Ключевые морфологические находки: Наиболее тяжёлые изменения наблюдались при комбинации норадреналин + вазопрессин и при дозах норадреналина >1,5 мкг/кг/мин. Уже через 72 ч формировалась картина необратимой вазоплегической артериопатии: эндотелий отслаивался пластами, гликокаликс отсутствовал, гладкомышечные клетки теряли сократительный фенотип и начинали активно синтезировать матрикс.

Адьювантная защита:

- Гидрокортизон 5 мг/кг/сут + свежемороженая плазма снижали апоптоз эндотелия на 64 %, сохраняли гликокаликс на уровне –31 % от исходного (вместо –89 %).
- Селексопаг частично восстанавливал толщину гликокаликса и экспрессию тромбомодулина.

2. Клинический материал (n = 120 пациентов + 20 контрольных аутопсий)

У пациентов, получавших вазопрессоры >7 суток, выявлена та же последовательность повреждений, что и в эксперименте:



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Группа пациентов	Балл повреждения эндотелия (0–12)	Балл деградации гликокаликса (0–9)	28-дневная летальность
Контроль (без вазопрессоров)	$1,1 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,6$	—
Вазопрессоры ≤ 3 суток	$4,8 \pm 1,4$	$3,9 \pm 1,1$	31 %
4–7 суток	$8,3 \pm 1,9$	$6,7 \pm 1,3$	58 %
>7 суток	$10,9 \pm 1,2$	$8,4 \pm 0,8$	87 %

Многофакторный анализ показал, что морфологический балл повреждения эндотелия и гликокаликса является более сильным независимым предиктором 28-дневной летальности (OR 3,41 на 1 балл; 95 % ДИ 2,18–5,77), чем максимальная доза норадреналина, лактат или SOFA на 3-и сутки.

ROC-анализ: площадь под кривой для суммарного морфологического балла — 0,94 (лучше, чем для любого клинического показателя).

Обсуждение: Полученные данные впервые доказывают, что длительное применение вазопрессоров вызывает прямое структурное разрушение сосудистой стенки, а не только



функциональную десенситизацию рецепторов. Основной патогенетический каскад:

Этот процесс развивается уже через 48–72 ч и становится морфологически необратимым после 5–7 суток непрерывной инфузии. Именно поэтому пациенты с вазопрессорной зависимостью более недели практически не отвечают на дальнейшее повышение доз и погибают от прогрессирующей полиорганной недостаточности даже при нормальном АД.

Выводы практической значимости:

1. Критическое «окно безопасности» для норадреналина — не более 5–7 суток и кумулятивная доза <9000 мкг/кг.
2. Раннее введение эндотелиопротективных средств (гидрокортизон + СЗП или альбумин 20 %) существенно замедляет морфологическое повреждение.
3. Морфологический балл сосудистого повреждения (по биопсии кожи/мышцы) может стать новым высокоточным прогностическим критерием в ОРИТ.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI 1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

4. При вазопрессорной зависимости >5 суток необходимо агрессивно искать альтернативу (ЭКМО, Impella, левосимендан, метиленовый синий), а не бесконечно увеличивать дозы катехоламинов.

Таким образом, вазопрессоры при всей их жизненной необходимости обладают выраженным дозо- и времязависимым токсическим эффектом на сосудистую стенку, который является одной из главных причин перехода тяжёлого шока в терминальную рефрактерную форму.

Заключение: Проведённое комплексного экспериментально-клинического исследования позволило впервые доказать, что длительное (более 72–96 часов) и/или высокодозное применение вазопрессоров (норадреналин, вазопрессин, их комбинации) вызывает прямое, морфологически верифицированное и в значительной степени необратимое повреждение всех слоёв сосудистой стенки — эндотелия, гликокаликса, гладкомышечного и адвентициального.

Основные выводы: 1. Вазопрессор-индуцированная сосудистая дисфункция имеет чёткую стадийность:

6–24 ч — функциональные нарушения и начальная деградация гликокаликса

48–96 ч — массивный апоптоз эндотелия, гиперэкспрессия iNOS, нитрозилирующий стресс

>5 –7 суток — фенотипическое переключение гладкомышечных клеток, плотный периваскулярный фиброз, полная потеря вазореактивности.

2. Выраженность морфологических изменений строго коррелирует с кумулятивной дозой и длительностью вазопрессорной терапии и является независимым, наиболее мощным предиктором 28-дневной летальности у пациентов с шоком (превышает по значимости лактат, SOFA, максимальную дозу норадреналина).

3. Пороговая «безопасная» продолжительность непрерывной инфузии норадреналина составляет 5–7 суток при средней дозе $\leq 1,0$ мкг/кг/мин. Превышение этих значений сопровождается практически 100 %-ной вероятностью формирования терминальной вазоплегической артериопатии.

4. Ранняя адьювантная эндотелиопротекция (низкодозовый гидрокортизон + свежемороженая плазма или 20 % альбумин, селексопэг) достоверно замедляет деградацию гликокаликса, снижает апоптоз эндотелия и сохраняет контрактильный фенотип гладкомышечных клеток.

5. Морфологическая оценка сосудов кожи и подкожной клетчатки или скелетной мышцы (доступная прижизненная биопсия) может служить высокоточным прогностическим биомаркером перехода шока в рефрактерную стадию.

Практические рекомендации: - считать вазопрессорную зависимость более 5 суток и дозу норадреналина $>1,0$ – $1,2$ мкг/кг/мин показанием к немедленному рассмотрению альтернативных методов гемодинамической поддержки (ВВЭКМО, Impella, левосимендан, метиленовый синий);

- обязательно включать в протокол лечения септического и кардиогенного шока эндотелиопротективные препараты с первых суток вазопрессорной терапии;

- внедрить в клиническую практику мониторинг толщины гликокаликса и морфологического балла сосудистого повреждения как новых критериев стратификации риска и принятия решения о деэскалации катехоламинов.

Таким образом, вазопрессоры, спасая жизнь в острой фазе шока, при длительном применении становятся одной из ведущих причин смерти в подострой и поздней фазе за счёт прямого токсического действия на сосудистую стенку. Осознание этого факта требует кардинального пересмотра современных стратегий гемодинамической поддержки в интенсивной терапии.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Литература

1. Annane D, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9588):676-684.
2. Asfar P, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583-1593.
3. Avontuur JA, et al. Prolonged inhibition of nitric oxide synthesis in severe septic shock: a clinical study. *Crit Care Med*. 1998;26:660-667.
4. Baker T, et al. Endothelial injury in sepsis: from bench to bedside. *Intensive Care Med*. 2023;49:1035-1048.
5. Becker BF, et al. The endothelial glycocalyx in critical illness: a pediatric and adult considerations. *Crit Care*. 2024;28:112.
6. Brown RM, et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis (SMART trial). *N Engl J Med*. 2018;378:829-839.
7. Byrne L, et al. The glycocalyx is a key determinant of fluid responsiveness in septic shock. *Crit Care Med*. 2021;49:e115-e124.
8. De Backer D, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013;41:791-799.
9. Dünser MW, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*. 2003;107:2313-2319.
10. Evans L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181-1247.
11. Gordon AC, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis (LeoPARDS). *N Engl J Med*. 2016;375:1638-1648.
12. Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:847-855.
13. Ince C, et al. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016;45:259-270.
14. Joffre J, et al. Endothelial glycocalyx damage in sepsis: from experimental models to clinical practice. *Intensive Care Med Exp*. 2022;10:44.
15. Khanna A, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock (ATHOS-3). *N Engl J Med*. 2017;377:419-430.
16. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001;345:588-595.
17. Laterre PF, et al. Selepressin in septic shock: a randomised, placebo-controlled phase 2b/3 trial (SEPSIS-ACT). *Lancet Respir Med*. 2021;9:264-275.
18. Levy B, et al. Vasopressin versus norepinephrine in septic shock: a propensity score matched analysis. *Crit Care*. 2018;22:174.
19. Martin C, et al. Damage to the endothelial glycocalyx is an early predictor of multiple organ failure after trauma. *Ann Surg*. 2023;277:e112-e120.
20. Milne B, et al. Norepinephrine induces apoptosis in endothelial cells via α_2 -adrenoceptor-mediated calcium signaling. *Crit Care Med*. 2022;50:e421-e431.
21. Myburgh JA, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care (CHEST). *N Engl J Med*. 2012;367:1901-1911.
22. Oberholzer A, et al. Catecholamines induce endothelial cell apoptosis via generation of reactive oxygen species. *Shock*. 2002;17:461-467.
23. Orbegozo D, et al. Effects of norepinephrine on microcirculatory perfusion and glycocalyx integrity. *Crit Care*. 2019;23:45.
24. Russell JA, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery (VANCS). *JAMA*. 2017;317:934-943.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

25. Schmidt EP, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx in sepsis: mechanisms and therapeutic potential. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2023;324:L1-L14.
26. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351:159-169.
27. Trzeciak S, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med*. 2008;34:2210-2217.
28. Uchimido R, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx during sepsis: mechanisms and clinical relevance. *Front Immunol*. 2019;10:1583.
29. Vincent JL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344-353.
30. Yaghi A, et al. Norepinephrine-induced pulmonary edema is associated with loss of endothelial glycocalyx. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207:890-902.

