

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

doi : 10.52485/19986173\_2023\_2\_131

УДК 616.94-07-08:577.152.3

<sup>2</sup>Воробьева А.П., <sup>1,2</sup>Быков Ю.В., <sup>1</sup>Батурич В.А., <sup>1</sup>Муравьева А.А.**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГЛИКОКАЛИКСА**<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края  
Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского  
г. Ставрополя, 355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5

Гликокаликс (ГК) представляет собой гелеобразный полисахаридно-белковый слой, покрывающий поверхность эндотелиальных клеток сосудов. ГК поддерживает гомеостаз сосудистой сети, в том числе контролирует проницаемость сосудов и тонус микрососудов, предотвращает микрососудистый тромбоз и регулирует адгезию лейкоцитов. Повреждение эндотелиального ГК является универсальным звеном патогенеза при различных патологических процессах. Многие хронические заболевания на этапе декомпенсации часто сопровождаются деградацией ГК, вызванной воспалительными реакциями, гипоперфузией, шоком, что приводит к нарушению микроциркуляторной перфузии и дисфункции органов. Медикаментозная профилактика и лечение повреждений ГК, а также возможность его восстановления являются перспективным направлением исследований. В данном обзоре проанализированы основные механизмы разрушения ГК, а также способы медицинской коррекции повреждений ГК. В экспериментах на животных описаны возможности восстановления ГК с помощью инфузии альбумина и свежезамороженной плазмы. В доклинических и клинических исследованиях рассмотрено применение глюкокортикоидов, сулодексида, б-гидроксиэтилкрахмал, антитромбина III, при различных патологических состояниях, с целью коррекции дисфункции ГК. Фармакологическая коррекция нарушений ГК еще далеко от полного разрешения и находится на стадии клинических исследований, что требует проведения дополнительных научных работ по данной тематике.

**Ключевые слова:** гликокаликс, синдекан, гепарансульфат, б-гидроксиэтилкрахмал, антитромбин III, медикаментозная коррекция

<sup>2</sup>Vorobyeva A.P., <sup>1,2</sup>Bykov Yu.V., <sup>1</sup>Baturin V.A., <sup>1</sup>Muravyeva A.A.**MEDICAL CORRECTION OF GLYCOCALYX DAMAGE**<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Mira str., 310;<sup>2</sup>Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippisky, Stavropol, 355002, Stavropol,  
Ponomareva str., 5

Glycocalyx (GC) is a polysaccharide-protein gel-like layer on the luminal side of blood vessels. GC supports homeostasis of the vascular network, including controls vascular permeability and microvascular tone, prevents microvascular thrombosis and regulates leukocyte adhesion. Damage of GC is a universal link of pathogenesis in various pathological processes. Many chronic diseases at the stage of decompensation are often accompanied by degradation of GC caused by inflammatory reactions, hypoperfusion, shock, which leads to disruption of microcirculatory perfusion and organ dysfunction. Drug prevention and treatment of GC damage, as well as the possibility of its recovery, are promising areas of research. This review analyzes the main mechanisms of GC destruction, as well as methods of medical correction of GC damage. In animal experiments, the possibilities of restoring HA using an infusion of albumin and freshly frozen plasma are described. In preclinical and clinical studies, the use of glucocorticoids, sulodexide, 6-hydroxyethyl starch, antithrombin III, in various pathological conditions, was considered in order to correct the dysfunction of GC. Pharmacological correction of GC disorders is still far from being fully resolved and is at the stage of clinical research, which requires additional scientific work on this topic.

**Keywords:** glycocalyx, syndecan, heparan sulfate, 6-hydroxyethyl starch, antithrombin III, drug correction

Гликокаликс (ГК) представляет собой сложный, отрицательно заряженный гелеобразный слой на просветной стороне эндотелиальных клеток, который состоит из гликозаминогликанов, которые связаны с белками, охватывающими мембраны, которые закрепляют его структуру [1]. Известно, что ГК – это достаточно динамичная структура, в которой различные компоненты последовательно удаляются и заменяются; в частности, гиалуроновая кислота, как основной компонент ГК, весьма быстро перерабатывается и восстанавливается [1]. ГК связан с эндотелием с помощью основных молекул, включая протеогликаны и гликопротеины [2]. При взаимодействии данных молекул образуется сетчатая структура ГК, в которую включены различные растворимые биологические макромолекулы, полученные из плазмы и эндотелиальных клеток, для формирования базовой структуры ГК [2]. На данный момент чётко доказано, что ГК выполняет несколько важных функций, необходимых именно для сосудистого гомеостаза, а именно: регулирует проницаемость сосудов и тонус микрососудов, ингибирует микрососудистый тромбоз и помогает регулировать адгезию лейкоцитов к эндотелию [3]. Исследования в области изучения ГК показали, что многие тяжёлые заболевания (особенно в стадии декомпенсации), приводят к его деградации или удалению, что способствует дисфункции эндотелия и разрушению сосудистого барьера [4]. Потеря ГК облегчает прямой доступ иммунных клеток и вредных агентов (например, протеаз и активных форм кислорода – (АФК)) к эндотелию, что может привести к дальнейшему повреждению и дисфункции эндотелиальных клеток, что приводит к таким осложнениям, как отёк и тромбоз [4].

На сегодняшний день особо остро стоит вопрос о медикаментозных способах лечения и профилактики деструкции ГК при различной патологии [5]. Фармакологические методы, направленные на восстановление ГК, находятся только в начальной стадии изучения и тем более внедрения в клиническую практику [5]. Целью данного обзора послужило освещение аспектов, касательно основных фармакологических агентов, которые могут иметь положительный терапевтический эффект на повреждение ГК.

**Механизм повреждения гликокаликса.** Согласно многочисленным исследованиям, проведённым по данной проблематике, известно, что нарушение ГК связано со многими заболеваниями, такими как атеросклероз, сахарный диабет, сепсис и др, которые в основном связаны с хроническим воспалением [6]. К основным факторам, вовлеченным в деградацию ГК, относят: гепараназу (эндогенный фермент, разрушающий гепарансульфат) и матриксные металлопротеазы (ММП) [7]. Эти два семейства ферментов называются шеддазами, потому что они непосредственно расщепляют компоненты ГК и индуцируют их выделение в плазму АФК и фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$  [7]. Различные ферменты и АФК способствуют деградации ГК при воспалительных состояниях [8]. Активированные нейтрофилы продуцируют АФК и выделяют гранулы, которые содержат протеазы, ответственные за деградацию ГК [8]. Гепараназа, высвобождаемая из тучных клеток, расщепляет боковые цепи гепарансульфата из связанных с мембраной основных протеогликанов [4]. Было продемонстрировано, что протеазы, высвобождаемые и активируемые при воспалительных состояниях, вызывают повреждение ГК [4]. Другие потенциальные шеддазы включают эластазу нейтрофильных клеток, тромбин, плазмин, триптазу и катепсин В [4]. При соответствующих воспалительных стимулах фагоциты высвобождают свои везикулы, содержащие ММП [4]. Одним из основных источников АФК является миелопероксидаза, выделяемая из нейтрофильных клеток, связанная с отрицательно заряженными боковыми цепями гликозаминогликанов [4].

**Фармакологические методы коррекции повреждения гликокаликса.** Для восстановления или предотвращения деградации ГК используются различные фармакологические средства [9]. В настоящее время имеются ограниченные данные об исследованиях или методах лечения нарушений ГК на людях, вероятно, из-за относительно короткого времени с тех пор, как ГК приобрёл известность, и длительных сроков, проходящих на данный момент клинических исследований [10]. Рассмотрим основные фармакологические представители, которые имеют доказательную базу, для уменьшения повреждения ГК.

*Сулодексид.* В середине 90-х годов прошлого века были получены интересные результаты в ряде исследований, посвященных применению сулодексиды, представляющего собой комбинацию 80% гепарансульфата и 20% дерматан сульфата при коррекции дисфункции ГК [5]. Наиболее впечатляющие результаты были отмечены при лечении сулодексидом диабетической нефропатии [5]. Вопрос о протективном и ремоделирующем влиянии сулодексиды на ГК в те годы не изучали и не обсуждали ввиду отсутствия на тот момент знаний о роли и функциях ГК [5]. Считается, что превосходная эффективность сулодексиды обусловлена его двойным действием, добавлением компонентов ГК и сопутствующим ингибированием деградирующих ферментов [11]. Об этом препарате сообщили Song и др. для эффективной регенерации ГК в модели заболевания культивированных иммортализованных микрососудистых повреждений головного мозга в экспериментах на животных [11]. Для моделирования септических состояний культивируемые клетки подвергали воздействию липополисахарида эндотоксина [11]. Авторы показали, что септическое состояние значительно уменьшало функцию ГК, о чем свидетельствует снижение связывания лектина, конъюгированного с изотиоцианатом флуоресцеина [11]. При введении сулодексиды интенсивность флуоресценции лектина увеличилась, подтверждая, что функция ГК была восстановлена [11]. В дополнение к этим исследованиям *in vitro*, были проведены эксперименты *in vivo* на животных и людях, где была продемонстрирована эффективность сулодексиды для регенерации ГК [11].

Недавний мета-анализ показал, что сулодексид обладает ренопротекторным действием и снижает скорость экскреции альбумина на 50% у пациентов с диабетической нефропатией [7]. Поскольку предполагалось, что деградация ГК в эндотелиальных клетках почек играет роль в патогенезе диабетической нефропатии, это открытие позволяет предположить, что сулодексид, возможно, восстанавливает ГК [7]. Кроме того, эти данные свидетельствуют о том, что терапия сулодексидом может быть полезной в контексте терапии отсроченных осложнений связанного с COVID-19 [12; 13].

*Альбумин.* В экспериментальных моделях кровоизлияния у грызунов показано, что введение альбумина может частично восстановить ГК [14]. Пилотное исследование у пациентов с септическим шоком показало, что инфузия альбумина может восстановить функцию эндотелия и уменьшить дисфункцию ГК [14; 15]. Эксперименты геморрагического шока на грызунах показали, что введение плазмы с высокой концентрацией альбумина защищала или восстанавливала ГК, что приводило к увеличению выживаемости животных, которое, возможно, зависело от восстановления синдекана-1 [16].

*Свежезамороженная плазма.* Несколько доклинических исследований показали, что свежезамороженная плазма (СЗП) оказывает защитное действие на деградацию ГК [17]. В исследовании Ву и соавт. микрососудистые эндотелиальные клетки легких человека обрабатывали СЗП и фибриногеном [18]. Было обнаружено значительное увеличение экспрессии белка синдекан-1 в группе получавших СЗП [18]. Для изучения потенциального механизма, лежащего в основе этого открытия, в исследовании были проведены иммуноокрашивания, которые продемонстрировали, что фибриноген и синдекан-1 совместно локализуются на клеточной мембране, что может лежать в терапевтическом эффекте СЗП при восстановлении ГК [18].

Некоторые исследователи считают, что протективное и ремодулирующее действие СЗП обусловлено наличием в ней большого количества адипонектина [19]. Гипотеза проверена ими в эксперименте на животных (модель геморрагического шока) и в клинике у 19 пациентов с тяжелым геморрагическим шоком вследствие тяжелой травмы [19]. И в клиническом исследовании, и в эксперименте на животных отмечалось резкое (на 49%) снижение содержания адипонектина в плазме, сопровождавшееся значительным повышением капиллярной проницаемости [19]. Инфузия СЗП на фоне геморрагического шока приводила к увеличению (до 69% от нормы) содержания адипонектина и нормализации капиллярной проницаемости, что уменьшало дисфункцию ГК [19].

*б гидроксиэтилкрахмал (6-ГЭК).* В доклинических исследованиях было показано, что коллоиды стабилизируют или даже восстанавливают ГК после индукции воспаления [20]. Эти результаты согласуются с данными систем культивирования клеток и предварительных исследований пациентов, предполагающих, что препараты плазмы могут сохранять целостность ГК [21]. Напротив, кристаллоиды могут повреждать ГК [22] аналогично адреналину и норадреналину [23].

Интересно, что с помощью атомно-силовой микроскопии поврежденного ГК эндотелия легких можно продемонстрировать, что повышенные концентрации 6-ГЭК способны модулировать биомеханические свойства ГК путем увеличения его толщины и «мягкости» [24]. Чжао и соавт. подтвердили, что 6-ГЭК может защищать целостность ГК и что этот защитный эффект связан с пониженной экспрессией гепариназы, гиалуронидазы и нейраминидазы [25]. Ли с соавт. предположили, что 6-ГЭК и альбумина могут защитить целостность ГК у пациентов, перенесших операцию на головном мозге, исключая фактор перегрузки жидкостью [26]. Эти данные свидетельствуют о том, что инфузионная терапия критических состояний с помощью 6-ГЭК может оказывать защитное и восстанавливающее действие на ГК [27].

*Антитромбин III.* Антитромбин III является физиологическим ингибитором сериновых протеаз, таких как тромбин и эластаза, и не только ингибирует нарушения свертывания крови, но и уменьшает воспалительные реакции [28]. Исследование Эль Саадани с соавт. показало, что внутривенное лечение антитромбином снижает взаимодействие лейкоцитов и эндотелиальных клеток в гематоэнцефалическом барьере после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [28]. В доклиническом исследовании взрослые самцы мышей с тяжелой ЧМТ, получали внутривенное введение антитромбина-III, подкожное введение эноксапарина (низкомолекулярный гепарин в качестве второго антикоагулянта), либо внутривенное введение физиологического раствора [28]. Адгезия лейкоцитов и их транзит спустя 48 часов были снижены после лечения антитромбином или эноксапарином, что позволяет предположить, что эти методы лечения могут быть полезны для восстановления функциональности барьера ГК [28].

*Метформин.* Метформин является противодиабетическим препаратом, который действует путем снижения уровня глюкозы и показывает способность оказывать защитный эффект против сосудистых осложнений [29]. В нескольких исследованиях изучалось влияние метформина на ГК [29]. Было показано, что индуцированное метформином восстановление ГК снижает вызванную гипергликемией поверхностную экспрессию молекул адгезии E-селектина и молекулы межклеточной адгезии-1 [29].

*Глюкокортикоиды.* Небольшое исследование показало, что предоперационное введение гидрокортизона пациентам, перенесшим операцию на сердце с использованием искусственного кровообращения, значительно снижало концентрацию гепарансульфата в плазме, но не синдекана-1, по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения, что может свидетельствовать о снижении повреждения ГК [30]. Было показано, что однократная предоперационная доза метилпреднизолона вызывает умеренное, но значительное снижение концентрации синдекана-1 в послеоперационном периоде по сравнению с контрольной группой у пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава, что восстанавливало функцию ГК [31].

Интересные данные об эффектах метилпреднизолона получены в исследовании, проведенном у новорожденных во время операций на открытом сердце [32]. Интраоперационное введение метилпреднизолона в дозе 30 мг на 1 кг массы тела новорожденного, после вводной анестезии снижало внутрисосудистую концентрацию синдекана-1 сразу после восстановления самостоятельного кровообращения и через 6 часов после операции, что говорит о снижении повреждения ГК [32].

*Ингибиторы протеазы.* Различные протеазы расщепляют синдеканы и CD44 (интегральный клеточный гликопротеин, играющий важную роль в межклеточных взаимодействиях), что делает протеазы привлекательной мишенью для снижения деградации

ГК и/или содействия восстановлению ГК [33]. Недавнее исследование показало, что предоперационное и периоперационное введение транексамовой кислоты пациентам, перенесшим операцию заднего люмбального спондилодеза, значительно ингибировало повышение уровня синдекана-1 в плазме крови через 2 ч после операции по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [34]. Исследование пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени показало умеренное, но значительное снижение уровня синдекана-1 в плазме при введении транексамовой кислоты в течение 2 ч после травмы [35]. Хотя точный механизм сохранения синдекана-1 неизвестен, в экспериментах *in vivo* было высказано предположение, что транексамовая кислота дополнительно ингибирует активность ММП, а также фибринолиз [36]. Ингибитор протеазы – улинастатин, который ингибирует индуцируемую липополисахаридами экспрессию и активность гепараназы, подавлял проницаемость сосудов и деградацию гепарансульфата на животных моделях [10].

**Гепарин.** Показано, что профилактическое введение низкомолекулярного гепарина снижало активность гепараназы у пациентов с COVID-19, не находящихся в отделении интенсивной терапии, хотя различий в гепарансульфате в плазме обнаружено не было, и это не влияло на активность гепараназы у вентилируемых пациентов с COVID-19 [37]. Можно предположить, что гепарин защищает ГК, выступая ингибитором гепараназы, которая выделяет гепарансульфат из ГК.

**Заключение.** Исследования ГК показали его вовлеченность во многие хронические патологические процессы, особенно на этапе декомпенсации заболевания. Выраженные нарушения строения и функции ГК отмечены при воспалении, ишемии, гипергликемии и даже гипо- и гиперволемии, сепсисе. Несмотря на обилие фундаментальных и доклинических исследований стратегий сохранения и восстановления ГК, по-прежнему не хватает клинических испытаний на людях. Разработка терапевтических стратегий, способных предотвращать деструкцию и восстанавливать ГК, является перспективным направлением исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

The authors state that there is no funding for the study.

**Сведения о вкладе каждого автора в работу**

Воробьева А.П. – сбор, анализ и интерпретация данных, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы (40%);

Быков Ю.В. – участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (20%);

Батурин В.А. – разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта рукописи (20%);

Муравьева А.А. – сбор, анализ и интерпретация данных (20%).

### Список литературы

1. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers* (Basel). 2018. 10. 701. doi: 10.3390/polym10070701.
2. Jedlicka J., Becke, B. F., Chappell D. Endothelial glycocalyx. *Crit. Care Clin.* 2020. 36. 217–232. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.007.
3. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón G.A., Hernandez G., Murray P., De Backer D. The endothelium in sepsis. *Shock.* 2016. 45.259–70. doi: 10.1097/SHK.0000000000000473.

4. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology*. 2022. 9. doi:10.3389/fmed.2022.898592.
5. Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Политов М.Е., Буланова Е.Л. Восстановить гликокаликс! Есть ли возможности? *Анестезиология и реаниматология*. 2022. (1).102-110. doi:10.17116/anaesthesiology2022011102.
6. Qu J., Cheng Y., Wu W., Yuan L., Liu X. Glycocalyx Impairment in Vascular Disease: Focus on Inflammation. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.730621>.
7. Dogné S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018. 38. 1427–39. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310839.
8. Pesta D., Roden M. The Janus Head of Oxidative Stress in Metabolic Diseases and During Physical Exercise, *Curr Diab Rep*. 2017. 17(6). doi:10.1007/s11892-017-0867-2.
9. Song J., Goligorsky M. Perioperative implication of the endothelial glycocalyx. *Korean J Anesthesiol*. 2018. 71(2).92-102. doi: 10.4097/kjae.2018.71.2.92.
10. Christina Drost C., Rovas A., Kümpers P. Protection and rebuilding of the endothelial glycocalyx in sepsis - science or fiction? *Matrix Biology Plus*. 2021. 12. 100091. doi: 10.1016/j.mbps.2021.100091.
11. Song J.W., Zullo J.A., Liveris D., Dragovich M., Zhang X.F., Goligorsky MS. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017. 361. 115-21. doi:10.1124/jpet.116.239509.
12. Lambadiari V., Mitrakou A., Kountouri A., Thymis J., Katogiannis K., Korakas E. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail*. 2021. 23. 1916–26. doi: 10.1002/ejhf.2326.
13. Targosz-Korecka M., Kubisiak A., Kloska D., Kopacz A., Grochot-Przeczek A., Szymonski M. Endothelial glycocalyx shields the interaction of SARS-CoV-2 spike protein with ACE2 receptors. *Sci Rep*. 2021. 11. 12157. doi: 10.1038/s41598-021-91231-1.
14. Torres L.N., Chung K.K., Salgado C.L., Dubick M.A., Torres Filho I.P. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Crit Care*. 2017. 21. 160. doi: 10.1186/s13054-017-1745-7.
15. Hariri G., Joffre J., Deryckere S., Bigé N., Dumas G., Baudel J-L. Albumin infusion improves endothelial function in septic shock patients: a pilot study. *IntensiveCare Med*. 2018. 44.669–71. doi: 10.1007/s00134-018-5075-2.
16. Barelli S., Alberio L. The role of plasma transfusion in massive bleeding: protecting the endothelial glycocalyx? *Front Med*. 2018. 5. 91. doi: 10.3389/fmed.2018.00091.
17. Uchimido R., Schmidt E., Shapiro N. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2019. 23(1). 16. doi: 10.1186/s13054-018-2292-6.
18. Wu F., Peng Z., Park P. W., Kozar R. A. Loss of Syndecan-1 Abrogates the Pulmonary Protective Phenotype Induced by Plasma After Hemorrhagic Shock. *Shock*. 2017. 48(3). 340–345. doi: 10.1097/SHK.0000000000000832.
19. Deng X., Cao Y., Huby M.P., Duan C., Baer L., Peng Z., Kozar R.A., Doursout M.F., Holcomb J.B., Wade C.E., Ko T.C. Adiponectin in fresh frozen plasma contributes to restoration of vascular barrier function after hemorrhagic shock. *Shock*. 2016. 45(1). 50-54. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000458>.
20. Margraf A., Herter J.M., Kühne K. 6% Hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) diminishes glycocalyx degradation and decreases vascular permeability during systemic and pulmonary inflammation in mice. *Crit Care*. 2018. 22. 111. doi:10.1186/s13054-017-1846-3 .
21. Milford E.M., Reade M.C. Resuscitation fluid choices to preserve the endothelial glycocalyx. *Crit Care*. 2019. 23. 77. doi:10.1186/s13054-019-2369- x.

22. Smart L., Boyd C.J., Claus M.A., Bosio E., Hosgood G., Raisis A. Large-volume crystalloid fluid is associated with increased hyaluronan shedding and inflammation in a canine hemorrhagic shock model. *Inflammation*. 2018. 41. 1515–1523. doi:10.1007/s10753-018-0797-4.
23. Martin J.V., Liberati D.M., Diebel LN. Disparate effects of catecholamines under stress conditions on endothelial glycocalyx injury: an in vitro. *Am J Surg*. 2017. 214. 1166–1172. doi: 10.1016 /j.amjsurg.2017.09.018.
24. Job K.M., O’Callaghan R., Hlady V., Barabanova A., Dull R.O. The biomechanical effects of resuscitation colloids on the compromised lung endothelial glycocalyx. *Anesth Analg*. 2016. 123(2). 382–93. doi: 10.1213/ANE.0000000000001284.
25. Zhao H., Zhu Y., Zhang J., Wu Y., Xiang X., Zhang Z. The beneficial effect of HES on vascular permeability and its relationship with endothelial glycocalyx and intercellular junction after hemorrhagic shock. *Front Pharmacol*. 2020. 11. 597. doi: 10.3389/fphar.2020.00597.
26. Li X., Sun S., Wu G., Che X., Zhang J. Effect of hydroxyethyl starch loading on glycocalyx shedding and cerebral metabolism during surgery. *J Surg Res*. 2020. 246. 274–283. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.030.
27. Smart L., Boyd C.J., Claus M.A., Bosio E., Hosgood G., Raisis A. Large-volume crystalloid fluid is associated with increased hyaluronan shedding and inflammation in a canine hemorrhagic shock model. *Inflammation*. 2018. 41. 1515–1523. doi: 10.1007/s10753-018-0797-4.
28. ElSaadani M., Ahmed S. M., Jacovides C., Lopez A., Johnson V. E., Kaplan L. J., Schwab C.W., Smith D. H., Pascual J. L. Antithrombin III ameliorates post-traumatic brain injury cerebral leukocyte mobilization enhancing recovery of blood brain barrier integrity. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2021. 90(2). 274–280. doi: 10.1097/TA.0000000000003000.
29. Targosz-Korecka M., Malek-Zietek K.E., Kloska D., Rajfur Z., Stepień E. Ł., Grochot-Przeczek A., Szymonski M. Metformin attenuates adhesion between cancer and endothelial cells in chronic hyperglycemia by recovery of the endothelial glycocalyx barrier. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj*. 2020. 1864 (4). 129533. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129533..
30. Brettner F., Chappell D., Nebelsiek T., Hauer D., Schelling G., Becker B.F. Preinterventional hydrocortisone sustains the endothelial glycocalyx in cardiac surgery. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019. 71. 59–70. doi: 10.3233/CH-180384.
31. Lindberg-Larsen V., Ostrowski S.R., Lindberg-Larsen M., Rovsing M.L. Johansson P.I., Kehlet H. The effect of pre-operative methylprednisolone on early endothelial damage after total knee arthroplasty: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Anaesthesia*. 2017. 72. 1217–24. doi: 10.1111/anae.13983.
32. Pesonen E., Keski-Nisula J., Andersson S., Palo R., Salminen J., Suominen P.K. High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016. 60(10). 1386-1394. <https://doi.org/10.1111/aas.12785>.
33. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology*. 2022. 9. doi:10.3389/fmed.2022.898592.
34. Kim H.J., Lee B., Lee B.H., Kim S.Y., Jun B., Choi Y.S. The effect of tranexamic acid administration on early endothelial damage following posterior lumbar fusion surgery. *J Clin Med*. 2021. 10. 1415. doi: 10.3390/jcm10071415.
35. Anderson T.N, Hinson H.E., Dewey E.N., Rick E.A., Schreiber M.A., Rowell S.E. early tranexamic acid administration after traumatic brain injury is associated with reduced syndecan-1 and angiopoietin-2 in patients with traumatic intracranial hemorrhage. *J Head Trauma Rehabil*. 2020. 35. 317–23. doi: 10.1097/HTR.0000000000000619.
36. Diebel M.E., Martin J.V., Liberati D.M., Diebel L.N. The temporal response and mechanism of action of tranexamic acid in endothelial glycocalyx degradation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018. 84. 75–80. doi: 10.1097/TA.0000000000001726.
37. Buijssers B., Yanginlar C., de Nooijer A., Grondman I., Maciej-Hulme M.L., Jonkman I. Increased plasma heparanase activity in COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2020. 11. 2572. doi: 10.3389/fimmu.2020.575047.

**References:**

1. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers (Basel)*. 2018. 10. 701. doi: 10.3390/polym10070701.
2. Jedlicka J., Becke, B. F., Chappell D. Endothelial glycocalyx. *Crit. Care Clin.* 2020. 36. 217–232. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.007. in Russian.
3. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón G.A., Hernandez G., Murray P., De Backer D. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016. 45.259–70. doi: 10.1097/SHK.0000000000000473.
4. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology*. 2022. 9. doi:10.3389/fmed.2022.898592.
5. Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Политов М.Е., Буланова Е.Л. Восстановить гликокаликс! Есть ли возможности? *Анестезиология и реаниматология*. 2022. (1).102-110. doi:10.17116/anaesthesiology2022011102.
6. Qu J., Cheng Y., Wu W., Yuan L., Liu X. Glycocalyx Impairment in Vascular Disease: Focus on Inflammation. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.730621>.
7. Dogné S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018. 38. 1427–39. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310839.
8. Pesta D., Roden M. The Janus Head of Oxidative Stress in Metabolic Diseases and During Physical Exercise, *Curr Diab Rep*. 2017. 17(6). doi:10.1007/s11892-017-0867-2.
9. Song J., Goligorsky M. Perioperative implication of the endothelial glycocalyx. *Korean J Anesthesiol.* 2018. 71(2).92-102. doi: 10.4097/kjae.2018.71.2.92.
10. Christina Drost C., Rovas A., Kümpers P. Protection and rebuilding of the endothelial glycocalyx in sepsis - science or fiction? *Matrix Biology Plus*. 2021. 12. 100091. doi: 10.1016/j.mbplus.2021.100091.
11. Song J.W., Zullo J.A., Liveris D., Dragovich M., Zhang X.F., Goligorsky MS. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017. 361. 115-21. doi:10.1124/jpet.116.239509.
12. Lambadiari V., Mitrakou A., Kountouri A., Thymis J., Katogiannis K., Korakas E. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail.* 2021. 23. 1916–26. doi: 10.1002/ejhf.2326.
13. Targosz-Korecka M., Kubisiak A., Kloska D., Kopacz A., Grochot-Przeczek A., Szymonski M. Endothelial glycocalyx shields the interaction of SARS-CoV-2 spike protein with ACE2 receptors. *Sci Rep*. 2021. 11. 12157. doi: 10.1038/s41598-021-91231-1.
14. Torres L.N., Chung K.K., Salgado C.L., Dubick M.A., Torres Filho I.P. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Crit Care*. 2017. 21. 160. doi: 10.1186/s13054-017-1745-7.
15. Hariri G., Joffre J., Deryckere S., Bigé N., Dumas G., Baudel J-L. Albumin infusion improves endothelial function in septic shock patients: a pilot study. *IntensiveCare Med.* 2018. 44.669–71. doi: 10.1007/s00134-018-5075-2.
16. Barelli S., Alberio L. The role of plasma transfusion in massive bleeding: protecting the endothelial glycocalyx? *Front Med*. 2018. 5. 91. doi: 10.3389/fmed.2018.00091.
17. Uchimido R., Schmidt E., Shapiro N. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2019. 23(1). 16. doi: 10.1186/s13054-018-2292-6.
18. Wu F., Peng Z., Park P. W., Kozar R. A. Loss of Syndecan-1 Abrogates the Pulmonary Protective Phenotype Induced by Plasma After Hemorrhagic Shock. *Shock*. 2017. 48(3). 340–345. doi: 10.1097/SHK.0000000000000832.
19. Deng X., Cao Y., Huby M.P., Duan C., Baer L., Peng Z., Kozar R.A., Doursout M.F., Holcomb J.B., Wade C.E., Ko T.C. Adiponectin in fresh frozen plasma contributes to restoration of vascular



- barrier function after hemorrhagic shock. *Shock*. 2016. 45(1). 50-54. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000458>.
20. Margraf A., Herter J.M., Kühne K. 6% Hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) diminishes glycocalyx degradation and decreases vascular permeability during systemic and pulmonary inflammation in mice. *Crit Care*. 2018. 22. 111. doi:10.1186/s13054-017-1846-3 .
  21. Milford E.M., Reade M.C. Resuscitation fluid choices to preserve the endothelial glycocalyx. *Crit Care*. 2019. 23. 77. doi:10.1186/s13054-019-2369-x.
  22. Smart L., Boyd C.J., Claus M.A., Bosio E., Hosgood G., Raisis A. Large-volume crystalloid fluid is associated with increased hyaluronan shedding and inflammation in a canine hemorrhagic shock model. *Inflammation*. 2018. 41. 1515–1523. doi:10.1007/s10753-018-0797-4.
  23. Martin J.V., Liberati D.M., Diebel LN. Disparate effects of catecholamines under stress conditions on endothelial glycocalyx injury: an in vitro. *Am J Surg*. 2017. 214. 1166–1172. doi: 10.1016 /j.amjsurg.2017.09.018.
  24. Job K.M., O’Callaghan R., Hlady V., Barabanova A., Dull R.O. The biomechanical effects of resuscitation colloids on the compromised lung endothelial glycocalyx. *Anesth Analg*. 2016. 123(2). 382–93. doi: 10.1213/ANE.0000000000001284.
  25. Zhao H., Zhu Y., Zhang J., Wu Y., Xiang X., Zhang Z. The beneficial effect of HES on vascular permeability and its relationship with endothelial glycocalyx and intercellular junction after hemorrhagic shock. *Front Pharmacol*. 2020. 11. 597. doi: 10.3389/fphar.2020.00597.
  26. Li X., Sun S., Wu G., Che X., Zhang J. Effect of hydroxyethyl starch loading on glycocalyx shedding and cerebral metabolism during surgery. *J Surg Res*. 2020. 246. 274–283. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.030.
  27. Smart L., Boyd C.J., Claus M.A., Bosio E., Hosgood G., Raisis A. Large-volume crystalloid fluid is associated with increased hyaluronan shedding and inflammation in a canine hemorrhagic shock model. *Inflammation*. 2018. 41. 1515–1523. doi: 10.1007/s10753-018-0797-4.
  28. ElSaadani M., Ahmed S. M., Jacovides C., Lopez A., Johnson V. E., Kaplan L. J., Schwab C.W., Smith D. H., Pascual J. L. Antithrombin III ameliorates post-traumatic brain injury cerebral leukocyte mobilization enhancing recovery of blood brain barrier integrity. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2021. 90(2). 274–280. doi: 10.1097/TA.0000000000003000.
  29. Targosz-Korecka M., Malek-Zietek K.E., Kloska D., Rajfur Z., Stepień E. Ł., Grochot-Przeczek A., Szymonski M. Metformin attenuates adhesion between cancer and endothelial cells in chronic hyperglycemia by recovery of the endothelial glycocalyx barrier. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj*. 2020. 1864 (4). 129533. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129533..
  30. Brettner F., Chappell D., Nebelsiek T., Hauer D., Schelling G., Becker B.F. Preinterventional hydrocortisone sustains the endothelial glycocalyx in cardiac surgery. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019. 71. 59–70. doi: 10.3233/CH-180384.
  31. Lindberg-Larsen V., Ostrowski S.R., Lindberg-Larsen M., Rovsing M.L. Johansson P.I., Kehlet H. The effect of pre-operative methylprednisolone on early endothelial damage after total knee arthroplasty: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Anaesthesia*. 2017. 72. 1217–24. doi: 10.1111/anae.13983.
  32. Pesonen E., Keski-Nisula J., Andersson S., Palo R., Salminen J., Suominen P.K. High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016. 60(10). 1386-1394. <https://doi.org/10.1111/aas.12785>.
  33. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology*. 2022. 9. doi:10.3389/fmed.2022.898592.
  34. Kim H.J., Lee B., Lee B.H., Kim S.Y., Jun B., Choi Y.S. The effect of tranexamic acid administration on early endothelial damage following posterior lumbar fusion surgery. *J Clin Med*. 2021. 10. 1415. doi: 10.3390/jcm10071415.
  35. Anderson T.N, Hinson H.E., Dewey E.N., Rick E.A., Schreiber M.A., Rowell S.E. early tranexamic acid administration after traumatic brain injury is associated with reduced syndecan-

- 1 and angiopoietin-2 in patients with traumatic intracranial hemorrhage. *J Head Trauma Rehabil.* 2020. 35. 317–23. doi: 10.1097/HTR.0000000000000619.
36. Diebel M.E., Martin J.V., Liberati D.M., Diebel L.N. The temporal response and mechanism of action of tranexamic acid in endothelial glycocalyx degradation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018. 84. 75–80. doi: 10.1097/TA.0000000000001726.
37. Buijssers B., Yanginlar C., de Nooijer A., Grondman I., Maciej-Hulme M.L., Jonkman I. Increased plasma heparanase activity in COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2020. 11. 2572. doi: 10.3389/fimmu.2020.575047.