Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы)

Я.Ю. Ильина, Е.В. Фот, В.В. Кузьков, М.Ю. Киров

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск
ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск

Гликокаликс представляет собой гелеобразный слой, покрывающий поверхность сосудистых эндотелиальных клеток. Он состоит из прикрепленных к мембране протеогликанов, гликозаминогликановых цепей, гликопротеинов и адгезивных белков плазмы. Гликокаликс играет ключевую роль в поддержании гомеостаза сосудов, контролирует проницаемость сосудов и тонус микроциркуляторного русла, предотвращает микрососудистый тромбоз и регулирует адгезию лейкоцитов. При сепсисе и септическом шоке происходит повреждение и сброс гликокаликса. Деградация гликокаликса активируется активными формами кислорода и провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин-1β (ИЛ-1β). Опосредованная воспалением деградация гликокаликса приводит к гиперпроницаемости сосудов, нерегулируемой вазодилатации, тромбозу микрососудов и усиленной адгезии лейкоцитов. Клинические исследования продемонстрировали корреляцию между уровнями гликокаликсных компонентов в крови и дисфункцией органов и смертностью при сепсисе и септическом шоке. Индуцированное воспалением повреждение гликокаликса может быть причиной ряда специфических клинических эффектов сепсиса, включая острое повреждение почек, дыхательную недостаточность и дисфункцию печени. Инфузионная терапия является неотъемлемой частью лечения сепсиса, но сверхагрессивные методы инфузионной нагрузки (приводящие к гиперволемии) могут усиливать деградацию гликокаликса. Более того, некоторые маркеры деградации гликокаликса, такие как циркулирующие уровни синдекана-1 или гепарансульфат, могут использоваться в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции и тяжести сепсиса.

Ключевые слова:
эндотелиальный гликокаликс, эндотелий, сепсис, септический шок, сброс гликокаликса, сосудистая проницаемость

Sepsis-induced damage to endothelial glycocalyx (literature review)

Y.Y. Ilyina, E.V. Fot, V.V. Kuzkov, M.Y. Kirov

Department of Anesthesiology, City Hospital No 1, Arkhangelsk
Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University, Arkhangelsk

Glycocalyx is a gel-like layer covering the surface of vascular endothelial cells. It consists of membrane-attached proteoglycans, glycosaminoglycan chains, glycoproteins, and plasma adhesive proteins. Glycocalyx plays a key role in maintaining vascular homeostasis, controls vascular permeability and the tone of the microvasculature, prevents microvascular thrombosis and regulates leukocyte adhesion. In sepsis and septic shock, damage and shedding of glycocalyx occurs. The degradation of glycocalyx is activated by reactive oxygen species and pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1β (IL-1β). The inflammation-mediated degradation of glycocalyx leads to vascular hyperpermeability, unregulated vasodilation, microvascular thrombosis and enhanced leukocyte adhesion. Clinical studies have demonstrated a correlation between the levels of glycocalyx components in the blood and organ dysfunction and mortality in sepsis and septic shock. Inflammation-induced damage to glycocalyx can cause a number of specific clinical effects of sepsis, including acute kidney damage, respiratory failure and liver dysfunction. Infusion therapy is an integral part of the treatment of sepsis, but super-aggressive infusion load methods (leading to hypervolemia) may increase the degradation of glycocalyx. Moreover, some markers of glycocalyx degradation, such as circulating levels of syndecan 1 or heparan sulfate, can be used as markers of endothelial dysfunction and sepsis severity.

Keywords:
endothelial glycocalyx, endothelium, sepsis, septic shock, glycocalyx shedding, vascular permeability

✉ *Для корреспонденции:* Ильина Яна Юрьевна — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск; e-mail: yana.ilyina@mail.ru

Для цитирования: Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы). Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;2:32–9.

✉ *For correspondence:* Yana Y. Ilyina, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University, Arkhangelsk; e-mail: yana.ilyina@mail.ru

For citation: Ilyina YY, Fot EV, Kuzkov VV, Kirov MY. Sepsis-induced damage to endothelial glycocalyx (literature review). Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019;2:32–9.

DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39

Эндотелиальный гликокаликс (ЭГ) представляет собой важную часть сосудистого барьера. Гликокаликс — это гелеобразная структура, расположенная между потоком крови и эндотелиальными клетками сосудистой стенки. Сепсис и септический шок сопровождаются тяжелым повреждением эндотелиальной системы и деградацией ЭГ, что приводит к нарушениям регуляции гомеостаза и проницаемости сосудистой стенки, вызывая повреждение микроциркуляторного русла [1, 2]. ЭГ играет ключевую роль в физиологии системы микроциркуляции и эндотелия и участвует в регуляции тонуса микроциркуляторного русла и сосудистой проницаемости, поддержании онкотического градиента через эндотелиальный барьер, а также адгезии/миграции лейкоцитов и профилактике тромбообразования [3–6]. Конформационные изменения в структуре ЭГ приводят к высвобождению оксида азота, что способствует регуляции вазомоторного тонуса и тканевой перфузии [6]. Локальное и системное воспаление ведет к изменениям в структуре и физиологии гликокаликса и в результате — к дисфункции эндотелия. Разрушение гликокаликса при воспалении связано с усилением капиллярной проницаемости и выходом альбумина и жидкости в межклеточное пространство [5]. Деградация гепарансульфата ведет к возникновению прокоагулянтного состояния с последующим микротромбозом и потере антиоксидантных свойств с прогрессирующим окислительным повреждением эндотелия [7–12].

Строение эндотелия и эндотелиального гликокаликса

Эндотелий является одной из крупнейших клеточных систем человеческого организма. Его общий вес и площадь составляют приблизительно 1 кг и 5000 м^2 соответственно, а его толщина варьирует от 0,1 до 1 мкм [13]. Гликокаликс — важная часть сосудистого барьера и представляет собой гелеобразную структуру, расположенную между потоком крови и эндотелиальными клетками сосудистой стенки. ЭГ взаимодействует с плазмой и липидами [14] и представляет собой поверхностный слой, состоящий из гликопротеинов, протеогликанов и боковых цепей гликозаминогликанов. Протеогликаны имеют в своей структуре протеиновое ядро, к которому прикрепляются отрицательно заряженные гликозаминогликаны. К протеиновым ядрам относят, в частности, синдеканы, глипиканы, мимеканы, перлаканы и бигликаны. Их основными задачами являются передача сигнала из внеклеточного окружения в клетку и везикулярный транспорт. Выделяют пять типов боковых цепей гликозаминогликанов, которые на 50–90 % состоят из гепарансульфата, а также включают дерматансульфат, кератансульфат и гиалуронан [3, 4, 15]. Известно, что гликозаминогликаны участвуют в процессах передачи клеточного сигнала, эмбрио- и ангиогенеза, регуляции коагуляции крови, а также в развитии и метастазировании опухоли [16]. Такие растворимые компоненты, как альбумин, несвязанные молекулы гиалуроновой кислоты, тромбомодулин и различные сывороточные протеины (например, супероксиддисмутаза и антитромбин III), могут быть связаны с поверхностью гликокаликса [17]. Структура ЭГ схематически представлена на рис. 1.

Повреждение ЭГ приводит к росту в плазме компонентов его деградации, таких как синдекан-1 (S1), гепарансульфат-протеогликан (HSPG) и гиалуронан, которые могут быть определены методом иммуноферментного анализа [19].

Шок-индуцированная гиперактивация симпатоадреналовой системы приводит к повреждению эндотелиальных клеток и ЭГ [15]. К наиболее частым причинам эндотелиопатии относят сепсис и септический шок [20], геморрагический шок [21], атеросклероз [22], острый коронарный синдром [23], заболевания почек [24], сахарный диабет [25], гиперволемию [26], обширные хирургические вмешательства, ишемию/реперфузию [27–29], искусственное кровообращение (ИК) [19, 30]. Структура интактного и поврежденного ЭГ представлена на рис. 2.

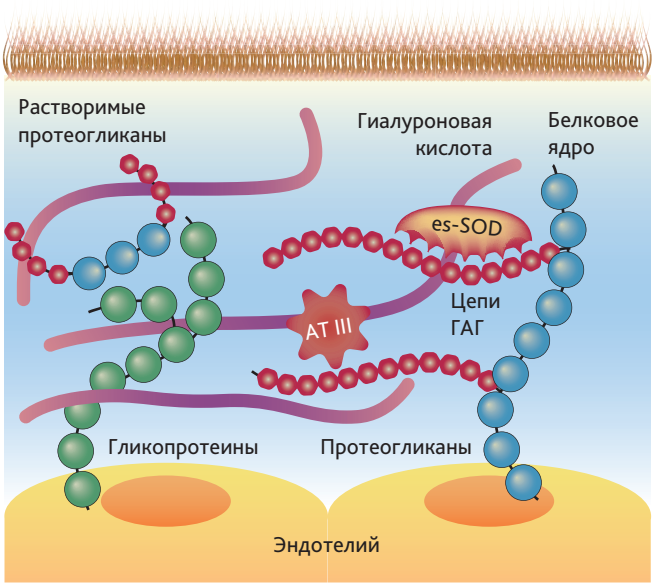


Рис. 1. Структура эндотелиального гликокаликса [18]
Ec-SOD — супероксиддисмутаза 3; AT III — антитромбин III; ГАГ — гликозаминогликаны

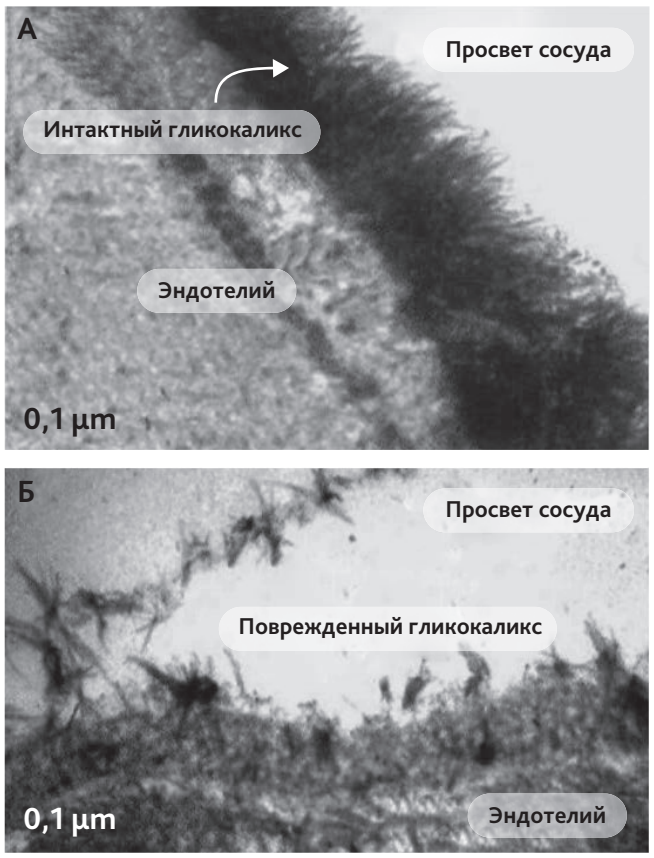


Рис. 2. Структура неповрежденного (*А*) и поврежденного (*Б*) эндотелиального гликокаликса [Josef Pflug. Vascular Laboratory, 2016]

Функции эндотелиального гликокаликса

ЭГ регулирует сосудистую проницаемость и взаимодействие между клетками крови и сосудистой стенкой, реологические свойства крови и микросреду [13]. Adamson et al. в своих работах доказали, что ЭГ (ранее не рассматриваемый в концепции Старлинга) непосредственно определяет процессы фильтрации в сосудистом русле через создание градиентов гидростатического и онкотического давления, что играет важную роль в регуляции проницаемости сосудистой стенки [13, 31, 32].

ЭГ отталкивает эритроциты от люминальной поверхности эндотелия, способствуя их дальнейшему продвижению по сосудистому руслу. Таким же образом ЭГ препятствует адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке [18]. Кроме того, ЭГ ослабляет взаимодействие между тромбоцитами и лейкоцитами. Во-первых, его отрицательный заряд отталкивает клетки, во-вторых, в структуру ЭГ входят молекулы адгезии, такие как PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1, молекула адгезии тромбоцитов с эндотелием-1), VCAMs (vascular cell adhesion molecule, сосудистая молекула клеточной адгезии) и ICAMs (intercellular adhesion molecule, молекула клеточной адгезии) [13, 18]. Эти молекулы становятся активными во время воспаления и облегчают скольжение и адгезию клеток во время диапедеза [33].

Гликокаликс защищает эндотелиальные клетки от напряжения сдвига, индуцированного потоком крови, путем генерации адаптивного клеточного ответа на воздействие кровотока, необходимого для поддержания гемостаза. Напряжение сдвига — это сила, прикладываемая к верхнему слою ламинарно текущей жидкости, вызывающая смещение нижележащих слоев относительно друг друга в направлении прикладываемой силы [34]. Таким образом, увеличение напряжения сдвига, опосредованное через ЭГ, увеличивает выработку оксида азота (NO), что, в свою очередь, расширяет сосуды и снижает напряжение сдвига [35]. Кроме того, эндотелиальные клетки, подверженные напряжению сдвига, усиливают в 2 раза выработку гиалуроновой кислоты в гликокаликсе, что также уменьшает напряжение сдвига [14]. Повреждение гликокаликса нарушает эти механизмы и реакцию эндотелия на напряжение сдвига, что может приводить к развитию тромбоза и атеросклероза [36].

С системой ЭГ взаимодействует несколько компонентов системы антикоагуляции, в том числе антитромбин III, который является ингибитором тромбина и активированных факторов IX и X. Антикоагулянтная активность антитромбина III усиливается за счет связывания с гепарансульфатом, который является структурным звеном ЭГ. Еще один антикоагулянт, тромбомодулин, вырабатывается эндотелиальными клетками и содержит хондроитинсульфат, который взаимодействует с тромбином, что приводит к активации проте-

ина С. И, наконец, ингибитор пути тканевого фактора связывается через гепарансульфат для ингибирования факторов VIIa и Xa [33].

Повреждение эндотелия и эндотелиального гликокаликса при септическом шоке

При сепсисе и септическом шоке отмечается тяжелое повреждение эндотелиальной системы с деградацией ЭГ, которое приводит к нарушениям регуляции гомеостаза и проницаемости сосудистой стенки, вызывая повреждение микроциркуляторного русла [1, 2]. При сепсисе поврежденный слой ЭГ истончается, что ведет к выходу белков (альбумина) и жидкости через сосудистую стенку в интерстициальное пространство, а в дальнейшем — к гиповолемии, гипоальбуминемии и отеку тканей [37]. Таким образом, недостаточность системы эндотелия и ЭГ на фоне сепсиса запускает механизм полиорганной недостаточности (ПОН). Основными триггерами ПОН являются провоспалительные медиаторы, включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, фактор некроза опухолей (TNF) и другие молекулы, высвобождающиеся при воспалении (брадикинин, тромбин, гистамин, фактор роста эндотелия сосудов), которые вызывают повреждение и активацию компонентов ЭГ при септическом шоке, а также стимулируют выброс межклеточных и сосудистых молекул клеточной адгезии. Эти медиаторы приводят к скоплению, адгезии и миграции лейкоцитов, что запускает воспалительные процессы в эндотелии и тканях и ведет к дальнейшему повреждению ЭГ с прогрессированием капиллярной утечки в интерстициальное пространство [38].

Окислительный стресс при сепсисе также играет значимую роль в повреждении ЭГ. *In vitro* было показано, что выброс супероксидных радикалов и гидроксильных радикалов приводит к фрагментации гликозаминогликанов с последующей утратой части их компонентов [39, 40]. При деградации ЭГ клетки эндотелия подвергаются окислительному стрессу, который сопровождается увеличением пористости и проницаемости сосудов и интерстициальными потерями альбумина. Эти процессы наблюдаются не только у пациентов с септическим шоком, но и на фоне сахарного диабета, а также при артериальной гипертензии [6, 29]. Повреждение ЭГ приводит к высвобождению оксида азота (NO) и эндотелина, которые регулируют сокращение клеток гладкой мускулатуры и являются основными медиаторами, регулирующими сосудистый тонус [41], в том числе на фоне септического шока [42].

Системное воспаление и повреждение ЭГ при септическом шоке также вносят значимый вклад в развитие нарушений в коагуляционной системе и определяются как протромботическое и антифибринолитическое состояние, которое может привести к диссеминированному внутрисосудистому тромбозу с последующей ишемией органов и развитием ПОН. Клинически этот феномен может проявиться одним из следующих фенотипов: ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, тромбоцитопения, ассоциированная с ПОН. Деградация гепарансульфата ведет к возникновению прокоагулянтного состояния с последующим микротромбозом и потере антиоксидантных свойств эндотелия с его прогрессирующим окислительным повреждением [7–12].

В ходе ряда крупных многоцентровых исследований Johansson et al. продемонстрировали, что у пациентов с сепсисом отмечалась более высокая концентрация S1 в плазме в отличие от больных без воспалительного очага [15, 43, 44]. Steppan et al. в своей работе также показали более высокую концентрацию S1 в плазме у пациентов с септическим шоком по сравнению с группой пациентов, которым проводились обширные абдоминальные вмешательства [45]. В своей недавней работе Ostrowski et al. установили значимую положительную корреляцию между уровнем S1 и тяжестью ПОН, оцененной по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), у пациентов на искусственной вентиляции легких с клиникой септического шока [46]. Также было установлено, что повышение концентрации в плазме крови S1 ассоциируется с дальнейшим повреждением эндотелия и коррелирует с активацией воспалительных цитокинов [47], коагулопатией и повышением частоты летальных исходов [44].

Необходимо отметить, что эндотелий представляет собой высокогетерогенную в морфологическом и функциональном плане систему, которая отличается не только в сосудах (т. е. в артериях, артериолах, капиллярах, венулах и венах), но и в тканях органов. Этими различиями будет определяться и гетерогенный ответ различных органов при септическом шоке [48]. В настоящее время обсуждается теория адекватного или нормального и патологического ответа организма на воспалительный процесс. Так, при появлении очага инфекции (например, пневмония или инфекция мягких тканей) вначале будут отмечаться адекватная или нормальная реакция организма в виде местной вазодилатации и увеличение проницаемости капилляров в пораженной области, что позволяет обеспечить адекватное скопление лейкоцитов в месте размножения микроорганизмов. Кроме того, активация системы свертывания и вазоконстрикция на границе очага помогают предупредить дальнейшее распространение инфекции. Однако на более поздних стадиях сепсиса изменения эндотелия и ЭГ будут способствовать снижению сосудистого тонуса, что приводит к нарушению микрососудистой перфузии, генерализации капиллярной утечки и ДВС-синдрому [49].

Следует отметить, что чрезмерная инфузионная терапия при сепсисе может приводить к деградации ЭГ.

В ходе ряда исследований было установлено, что гиперволемия приводит к растяжению стенок предсердия и высвобождению предсердными кардиомиоцитами предсердного натрийуретического пептида, который, в свою очередь, оказывает негативный эффект на ЭГ, вызывая его повреждение, что в последующем приводит к увеличению сосудистой проницаемости, воспалению и отеку тканей [60].

Потенциальные терапевтические подходы для подавления деградации гликокаликса при сепсисе

В настоящее время изучается ряд новых молекул, которые могут оказывать благоприятное протективное воздействие на ЭГ. Так, например, S1P (сфинголипид) может сохранять целостность ЭГ, предотвращая деградацию и сброс синдекана-1. S1P активирует рецептор S1P1, а активация рецептора S1P1 ослабляет активность матриксной металлопротеиназы (MMP), которая и вызывает повреждение и деградацию синдекана-1 [50]. В своем недавнем исследовании Coldewey et al. установили, что низкий уровень S1P в плазме у пациентов с сепсисом и септическим шоком ассоциирован с тяжестью течения воспалительного процесса и ПОН [51]. Известно, что гепарин защищает гликокаликс от деградации при сепсисе, выступая в качестве ингибитора гепараназы, которая выделяет гепарансульфат из ЭГ. Лабораторные исследования показали, что истончение ЭГ в микрососудах легких связано с деградацией гепарансульфата [52]. Поскольку активация гепараназы может повышать уровень экспрессии MMP, гепарин также может приводить к снижению уровня экспрессии MMP путем ингибирования активности гепараназы [53].

Сулодексид, высокоочищенный продукт экстракции из слизистой оболочки кишечника свиньи, как сообщалось, также ингибирует гепараназную активность [54]. В экспериментальном исследовании Song et al. [55] сообщили, что введение сулодексида мышам при сепсисе приводило к уменьшению сброса гепарансульфата и синдекана-4.

Фактор роста фибробластов (FGF) является медиатором физиологической репарации гликокаликса. Он быстро активируется циркулирующими фрагментами гепарансульфата, образующимися при деградации гликокаликса, и связывается с рецептором FGF, что служит сигналом для активации молекул, отвечающих за восстановление гликокаликса, таких как экзостозин-1, фермент, ответственный за синтез гепарансульфата. Однако при сепсисе этот процесс репарации значительно сокращается, поскольку передача сигналов от активированного рецептора FGF ингибируется [56]. Усиление этого сигнала, восстанавливающего структуру гликокаликса, ослабленного при сепсисе, является потенциальным терапевтическим подходом для восстановления слоя гликокаликса и улучшения его функции [57].

Важным аспектом терапии сепсиса служит контроль уровня гликемии, который может снижать степень повреждения и сброса гликокаликса при сепсисе и сохранять функцию эндотелия [58, 59]. В своей работе Nieuwdorp et al. показали, что гипергликемия, не корригированная в течение 6 ч, приводит к снижению системного объема гликокаликса примерно на 50 % от исходных значений. Кроме повреждения гликокаликса, гипергликемия ведет к увеличению в плазме фактора свертывания VIIa и тканевого тромбопластина. С системой гликокаликса связаны и ингибитор тромбина, и фактор Xa [33]. Таким образом, изменения системы ЭГ оказывают непосредственное влияние на коагуляцию и фибринолитический ответ [59]. Интересно, что повреждение гликокаликса, вызванное гипергликемией, можно уменьшить назначением N-ацетилцистеина [59].

Определенную роль в защите гликокаликса играет и альбумин. С помощью альбумина осуществляется перенос синдекана-1 от эритроцитов к эндотелию, где он способствует восстановлению гликокаликса, подавляя активность MMP [50, 61]. Jacob et al. в своих работах на животных показали, что альбумин предупреждает повреждение гликокаликса более эффективно, чем 6% гидроксиэтилкрахмал или 0,9% раствор натрия хлорида [62, 63]. Спорным остается вопрос о протективном воздействии свежезамороженной плазмы на ЭГ. Ряд авторов в ходе исследований на животных в модели геморрагического шока показал негативный эффект свежезамороженной плазмы на гликокаликс [64–66]. Тем не менее в клинической работе Straat et al. продемонстрировано, что после введения свежезамороженной плазмы пациентам с септическим шоком отмечалось значимое снижение концентрации синдекана-1 по сравнению с исходными значениями [67].

Кортикостероиды могут снижать воспалительное повреждение эндотелия и ЭГ [68]. Известно, что кортикостероиды ингибируют синтез цитокинов, в частности TNF-α, который приводит к перестройке клеток эндотелия, и могут способствовать сохранению целостности эндотелия при сепсисе [69]. На функцию гликокаликса может влиять и целый ряд других препаратов — ингаляционные, местные и внутривенные анестетики, а также многочисленные лекарственные средства, применяемые для лечения сопутствующей патологии у больных с сепсисом, однако аспекты их применения находятся вне рамок данного обзора.

Таким образом, повреждение ЭГ является важным компонентом патогенеза сепсиса, требующим поиска новых терапевтических воздействий. Компоненты ЭГ могут служить маркерами повреждения эндотелия при сепсисе, отражая тяжесть системного воспаления.

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ для ведущих научных школ НШ-3927.2018.7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Ильина Я.Ю. — работа с научной литературой, сбор информации, написание текста. Фот Е.В., Кузьков В.В. — редактирование статьи; Киров М.Ю. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

ORCID авторов
Ильина Я.Ю. — 0000-0002-5942-1243
Фот Е.В. — 0000-0003-0052-8086
Кузьков В.В. — 0000-0002-8191-1185
Киров М.Ю. — 0000-0002-4375-3374

Литература/References

[1] *Uchimido R.*, *Schmidt E.P.*, *Shapiro N.I.* The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. Crit. Care. 2019; 23: 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6

[2] *Colbert J.F.*, *Schmidt E.P.* Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis. Clin. Chest. Med. 2016; 37: 263–275. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.01.009

[3] *Максименко А.В.* Эндотелиальный гликокаликс — значимая составная часть двойного защитного слоя сосудистой стенки: диагностический индикатор и терапевтическая мишень. Кардиологический вестник. 2016; 11(3): 94–100.

[*Maksimenko A.V.* endothelial glygogalyx is significant constitutive part of double protective layer into vascular wall: diagnostic index and therapeutic target. Kardiologicheskij Vestnik. 2016; 11(3): 94–100. (In Russ)]

[4] *Гончар И.В.*, *Балашов С.А.*,. *Валиев И.А.*, *Мелькумянц А.М.* Роль эндотелиального гликокаликса в механогенной регуляции тонуса артериальных сосудов. Труды московского физико-химического института. 2017; 1: 101–108.

[*Gonchar I.V.*, *Balashov S.A.*, *Valiev I.A.*, Melkumyanz A.M. The role of endothelial glycocalyx in the mechanogenic regulation of arterial vascular tone. Proceedings of the Moscow Institute of Physics and Chemistry. 2017; 1: 101–108. (In Russ)]

[5] *Woodcock T.E.*, *Woodcock T.M.* Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. Br. J. Anaesth. 2012; 108: 384–394. DOI: 10.1093/bja/aer515

[6] *Frati-Munari A.*C. Medical significance of endothelial glycocalyx. Arch Cardiol Mex. 2013; 83: 303–312. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.04.015

[7] *Kolářová H.*, *Ambrůzová B.*, *Svihálková L.*, *et al.* Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. Mediators Inflamm. 2014: ID 694312. DOI: 10.1155/2014/694312

[8] *Singh A.*, *Ramnath R.D.*, *Foster R.R.*, *et al.* Reactive oxygen species modulate the barrier function of the human glomerular endothelial glycocalyx. PLoS One. 2013; 8(1): e55852. DOI: 10.1371/journal.pone.0055852

[9] *Stehouwer C.D.*, *Smulders YM.* Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 17: 2106–2111. DOI: 10.1681/ASN.2005121288

[10] *Forbes J.M.*, *Coughlan M.T.*, *Cooper ME.* Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. Diabetes. 2008; 57: 1446–1454. DOI: 10.2337/db08–0057

[11] *Adachi T.*, *Fukushima T.*, *Usami Y.*, *et al.* Binding of human xanthine oxidase to sulphated glycosaminoglycans on the endothelial-cell surface. Biochem J. 1993; 289: 523–527. DOI: 10.1042/bj2890523

[12] *Becker M.*, *Menger M.D.*, *Lehr H.A.* Heparin-released superoxide dismutase inhibits postischemic leukocyte adhesion to venular endothelium. Am. J. Physiol. 1994; 267: 925–930. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.3.H925

[13] *Becker B.F.*, *Chappell D.*, *Bruegger D.*, *et al.* Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. Cardiovasc. Res. 2010; 87: 300–310. DOI: 10.1093/cvr/cvq137

[14] *Gouverneur M.*, *Spaan J.A.*, *Pannekoek H.*, *et al.* Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2006; 290: 458–462. DOI: 10.1152/ajpheart.00592.2005

[15] *Johansson P.I.*, *Henriksen H.H.*, *Stensballe J.*, *et al.* Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. Ann. Surg. 2017; 265(3): 597–603. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001751

[16] *Gandhi N.S.*, *Mancera R.L.* The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins. Chem. Biol. Drug. Des. 2008; 72(6): 455–482. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2008.00741.x

[17] *Paulus P.*, *Jennewein C.*, *Zacharowski K.* Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? Biomarkers. 2011; 16: 11–21. DOI: 10.3109/1354750X.2011.587893

[18] *Reitsma S.*, *Slaaf D.W.*, *Vink H.*, *et al.* The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Archiv: European Journal of Physiology. 2007; 454: 345–359. DOI: 10.1007/s00424-007-0212-8

[19] *Rehm M.*, *Bruegger D.*, *Christ F.*, *et al.* Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. Circulation. 2007; 116: 1896–1906. DOI: 10.1161/circulationaha.106.684852

[20] *Burke-Gaffney A.*, *Evans T.W.* Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis. Crit. Care. 2012; 16: 121. DOI: 10.1186/cc11239

[21] *Kozar R.A.*, *Peng Z.*, *Zhang R.*, *et al.* Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. Anesth. Analg. 2011; 112: 1289–1295. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318210385c

[22] *Cancel L.M.*, *Ebong E.E.*, *Mensah S.*, *et al.* Endothelial glycocalyx, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model. Atherosclerosis. 2016; 252: 136–146. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.930

[23] *Miranda C.H.*, *de Carvalho Borges M.*, *Schmidt A.*, *et al*. Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome Atherosclerosis. 2016; 247: 184–188. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.023

[24] *Padberg J.S.*, *Wiesinger A.*, *di Marco G.S*. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. Atherosclerosis. 2014; 234: 335–343. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.016

[25] *Nieuwdorp M.*, *Mooij H.L.*, *Kroon J.*, *et al*. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes. 2006; 55: 1127–1132. DOI: 10.2337/diabetes.55.04.06.db05–1619

[26] *Jacob M.*, *Saller T.*, *Chappell D.*, *et al*. Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. Basic Res Cardiol. 2013; 108: 347. DOI: 10.1007/s00395-013-0347-z

[27] *Salmon A.H.*, *Satchell S.C*. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. J. Pathol. 2012; 226: 562–574. DOI: 10.1002/path.3964

[28] *Myburgh J.A.*, *Mythen M.G*. Resuscitation fluids. N. Engl. J. Med.. 2013; 369: 1243–1251.

[29] *Henrich M.*, *Gruss M.*, *Weigand M.A*. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalyx. Sci World J. 2010; 10: 917–923. DOI: 10.1100/tsw.2010.88

[30] *Bruegger D.*, *Jacob M.*, *Rehm M*. Atrial natriuretic peptide induces shedding of the endothelial glycocalyx in the coronary vascular bed of guinea pig. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2005; 289: 1993–1999. DOI: 10.1152/ajpheart.00218.2005

[31] *Adamson R.H.*, *Lenz J.F.*, *Zhang X.*, *et al*. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. Journal of Physiology. 2004; 557: 889–907. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.058255

[32] *Levick J.R.*, *Michel C.C*. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. Cardiovascular Research. 2010; 87: 198–210. DOI: 10.1093/cvr/cvq062

[33] *Ait-Oufella H.*, *Maury E.*, *Lehoux S.*, *et al*. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. Intensive Care Medicine. 2010; 36: 1286–1298. DOI: 10.1007/s00134-010-1893-6

[34] *Pries A.R.*, *Secomb T.W.*, *Gaehtgens P*. The endothelial surface layer. Pflugers Arch. 2000; 440: 653–666. DOI: 10.1007/s004240000307

[35] *Jacob M.*, *Bruegger D.*, *Rehm M.*, *et al*. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling´s principle and high cardiac interstitial albumin levels. Cardiovascular Research. 2007; 73: 575–586. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.11.021

[36] *Florian J.A.*, *Kosky J.R.*, *Ainslie K.*, *et al*. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. Circ. Res. 2003; 93: 136–142. DOI: 10.1161/01.RES.0000101744.47866.D5

[37] *Chelazzi C.*, *Villa G.*, *Mancinelli P.*, *et al*. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. Crit. Care. 2015; 19: 26. DOI: 10.1186/s13054-015-0741-z

[38] *Karamysheva A.F*. Mechanisms of angiogenesis. Biochemistry. 2008; 73: 751–762.

[39] *Becker B.F.*, *Jacob M.*, *Leipert S.*, *et al*. Degradation ot the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. Br. J. Clin Pharmacol. 2015; 80: 389–402. DOI: 10.1111/bcp.12629

[40] *Moseley R.*, *Waddington R.J.*, *Embery G*. Degradation of glycosaminoglycans by reactive oxygen species derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. Biochim. Biophys. Acta. 1997; 1362: 221. DOI: 10.1016/S0925–4439(97)00083–5

[41] *Weinbaum S.*, *Tarbell J.M.*, *Damiano E*.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. Annu Rev. Biomed. Eng. 2007; 9: 121–167. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959

[42] *Forni M.*, *Mazzola S.*, *Ribeiro L.A.*, *et al*. Expression of endothelin-1 system in a pig model of endotoxic shock. Regul. Pept. 2005; 131: 89–96. DOI: 10.1016/j.regpep.2005.07.001

[43] *Johansson P.*, *Stensballe J.*, *Ostrowski S*. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness — a unifying pathophysiologic mechanism. Crit. Care. 2017; 21: 25. DOI: 10.1186/s13054-017-1605-5

[44] *Johansson P.I.*, *Stensballe J.*, *Rasmussen L.S.*, *et al*. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. Ann. Surg. 2011; 254: 194–200. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318226113d

[45] *Steppan J.*, *Hofer S.*, *Funke B*. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. J. Surg. Res. 2011; 165: 136–141. DOI: 10.1016/j.jss.2009.04.034

[46] *Ostrowski S.R.*, *Gaïni S.*, *Pedersen C.J.*, *et al*. Sympathoadrenal activation and endothelial damage in patients with varying degrees of acute infectious disease: An observational study. Crit. Care. 2015; 30: 90–96. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.10.006

[47] *Haywood-Watson R.J.*, *Holcomb J.B.*, *Gonzalez E.A.*, *et al*. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. PLoS One. 2011; 6 (8): e23530. DOI: 10.1371/journal.pone.0023530

[48] *Aird W.C. Endothelial cell heterogeneity*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; 2: a006429. DOI: 10.1101/cshperspect.a006429

[49] *Ince C.*, *Mayeux P.R.*, *Nguyen T*. The endothelium in sepsis shock. Shock. 2016; 45(3): 259–270. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000473

[50] *Zeng Y.*, *Adamson R.H.*, *Curry F.R.E.*, *et al*. Sphingosine-1-phosphate protects endothelial glycocalyx by inhibiting syndecan-1 shedding. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2014; 306: H363–H372. DOI: 10.1152/ajpheart.00687.2013

[51] *Coldewey S. M*, *Benetti E.*, *Collino M.*, *et al*. Elevation of serum sphingosine-1-phosphate attenuates impaired cardiac function in experimental sepsis. Sci Rep. 2016; 6: 27594. DOI: 10.1038/srep27594.

[52] *Schmidt E.P*, *Yang Y.*, *Janssen W.J.*, *et al*. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. Nat. Med. 2012; 18: 1217–1223. DOI: 10.1038/nm.2843

[53] *Purushothaman A.*, *Chen L.*, *Yang Y.*, *et al*. Heparanase stimulation of protease expression implicates it as a master regulator of the aggressive tumor phenotype in myeloma. J. Biol. Chem. 2008; 283: 32628–32636. DOI: 10.1074/jbc.M806266200

[54] *Masola V.*, *Onisto M.*, *Zaza G.*, *et al*. A new mechanism of action of sulodexide in diabetic nephropathy: inhibits heparanase-1 and prevents FGF-2-induced renal epithelial-mesenchymal transition. J. Transl. Med. 2012; 10: 213. DOI: 10.1186/1479-5876-10-213

[55] *Song J.W.*, *Zullo J.A.*, *Liveris D.*, *et al*. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2017; 361: 115–121. DOI: 10.1124/jpet.116.239509

[56] *Yang Y.*, *Haeger S.M.*, *Suflita M.A.*, *et al*. Fibroblast growth factor signaling mediates pulmonary endothelial glycocalyx reconstitution. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2017; 56: 727–737. DOI: 10.1165/rcmb.2016–0338OC

[57] *Rizzo A. N*, *Dudek S.M*. Endothelial glycocalyx repair: building a wall to protect the lung during sepsis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2017; 56: 687–688. DOI: 10.1165/rcmb.2017–0065ED

[58] *Frati-Munari A.C*. Medical significance of endothelial glycocalyx. Arch. Cardiol. Mex. 2013; 83: 303–312. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.04.015

[59] *Nieuwdorp M.*, *van Haeften T.W.*, *Gouverneur M.C.*, *et al*. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. Diabetes. 2006; 55: 480–486. DOI: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1103

[60] *Bruegger D.*, *Schwartz L.*, *Chappell D.*, *et al*. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. Basic Res. Cardiol. 2011; 106: 1111–1121.

[61] *Adamson R.H.*, *Clark J.F.*, *Radeva M.*, *et al*. Albumin modulates S1P delivery from red blood cells in perfused microvessels: mechanism of the protein effect. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2014; 306: 1011–1017. DOI: 10.1152/ajpheart.00829.2013

[62] *Jacob M.*, *Bruegger D.*, *Rehm M.*, *et al*.Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. Anesthesiology. 2006; 104: 1223–1231.

[63] *Jacob M.*, *Paul O.*, *Mehringer L.*, *et al*. Albumin augmentation improves condition of guinea pig hearts after 4 hr of cold ischemia. Transplantation. 2009; 87: 956–965. DOI: 10.1097/TP.0b013e31819c83b5

[64] *Torres L.N.*, *Sondeen J.L.*, *Ji L.*, *et al*. Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after hemorrhagic shock in rats. J. Trauma Acute Care Surg. 2013; 75: 759–766. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182a92514

[65] *Peng Z.*, *Pati S.*, *Potter D.*, *et al*. Fresh frozen plasma lessens pulmonary endothelial inflammation and hyperpermeability after hemorrhagic shock and is associated with loss of syndecan 1. Shock. 2013; 40: 195–202. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31829f91fc

[66] *Haywood-Watson R.J.*, *Holcomb J.B.*, *Gonzalez E.A.*, *et al*. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. PLoS One. 2011; 6: e23530. DOI: 10.1371/journal.pone.0023530

[67] *Straat M.*, *Müller M.C.*, *Meijers J.C.*, *et al*. Effect of transfusion of fresh frozen plasma on parameters of endothelial condition and inflammatory status in non-bleeding critically ill patients: a prospective substudy of a randomized trial. Crit. Care. 2015; 19: 62–67. DOI: 10.1186/s13054-015-0828-6

[68] *Chappell D.*, *Hofmann-Kiefer K.*, *Jacob M.*, *et al*. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. Basic Res. Cardiol. 2009; 104: 78–89.

[69] *De Backer D.*, *Creteur J.*, *Preiser J.C*. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 98–104. DOI: 10.1164/rccm.200109–016OC

Поступила 08.02.2019