Эндотелиальный гликокаликс — потенциальный сосудистый биомаркер: диагностическая и терапевтическая мишень сердечно-сосудистых заболеваний

Горшков А. Ю., Бойцов С. А.
ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Эндотелиальный гликокаликс (ЭГК) представляет собой высокоорганизованную протективную структуру сосудистого русла. Повреждение ЭГК является одним из первых патогенетических механизмов развития различных патологий, и в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящей статье представлены данные о строении, функционировании ЭГК в норме и патологии, а также о возможности использования ЭГК в качестве потенциального сосудистого биомаркера, терапевтической мишени.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, эндотелиальный гликокаликс, темнопольная микроскопия, сердечно-сосудистые заболевания, диагностика, лечение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 87–92
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-87-92

Поступила 29/09-2015
Принята к публикации 06/10-2015

Endothelial glycocalyx — potential vascular biomarker: diagnostic and therapeutic target in cardiovascular diseases

Gorshkov A. Yu., Boytsov S. A.
National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Endothelium glycocalyx (EG) is a highly organized protecting complex of the vessels. Damage of EG is one of the first pathogenetic mechanisms of a range of pathologies onset, and primarily cardiovascular diseases. Current paper focuses on the structure, functioning of EG normally and in pathology, and on the possibility to apply EG as potential vascular biomarker, target for therapy.

Key words: endothelium dysfunction, endothelium glycocalyx, side stream dark field imaging, cardiovascular diseases, diagnostics, treatment.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 87–92
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-87-92

кДа — килоДальтон, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ПОП — пограничная область перфузии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭГК — эндотелиальный гликокаликс, ЭК — эндотелиальные клетки.

Введение

Болезни системы кровообращения служат основными причинами инвалидизации и смертности во всем мире, от которых ежегодно умирает ~17,5 млн человек [1].

В РФ структура смертности не отличается от мировой: наиболее значимой причиной смерти также являются болезни системы кровообращения — 56,8% всех смертей [2].

Важнейшим условием снижения сердечно-сосудистой смертности в стране является проведение активной кардиоваскулярной профилактики, признанной в настоящее время приоритетным элементом медицинской помощи [3].

Основные задачи профилактических мероприятий — выявление факторов риска, оценка степени суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) и его снижение у лиц с повышенным риском и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также сохранение низкого риска у лиц с небольшой вероятностью развития заболевания [3].

В настоящее время, благодаря разработке и совершенствованию диагностических методов, продолжается поиск новых субклинических маркеров повышенного риска ССЗ, что позволит более интенсивно проводить профилактические мероприятия.

Эндотелиальный гликокаликс (ЭГК), располагающийся на границе взаимодействия кровотока

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +7 (916) 310-91-84;
e-mail: AGorshkov@gnicpm.ru

[Горшков А. Ю.* — аспирант, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

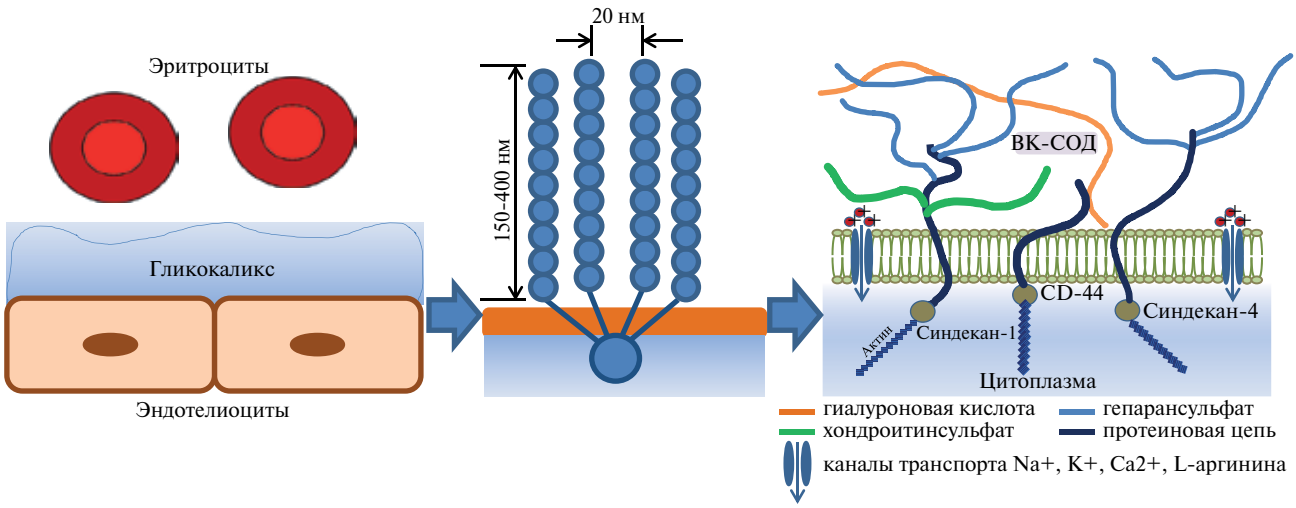

Рис. 1 Схематическое представление ЭГК и его основных компонентов.
Примечание: ВК-СОД — внеклеточная супероксиддисмутаза.

и эндотелия, а также выполняющий ряд важнейших функций в физиологических и патологических условиях, оправданно может претендовать на эту роль.

Визуализация, состав и строение ЭГК

Взаимодействие между кровью и эндотелием уже более века привлекает к себе внимание исследователей и получило повышенный интерес с прогрессированием достижений в области биохимии и микроскопии. В настоящее время установлено, что ЭГК является высокоорганизованной пространственной полианионной сетью с суммарным отрицательным зарядом, основные компоненты которой — мембранные гликопротеины, протеогликаны, глюкозаминогликаны и ассоциированные с ними белки плазмы [4].

Глюкозаминогликаны — линейные полидисперсные полисахариды, характеризуются повторяющимися блоками дисахаридов [5]. Определенные комбинации дисахаридов образуют различные типы глюкозаминогликанов, таких как гепарансульфат, хондроитинсульфат, гиалуроновая кислота/гиалуронат [6]. Известно, что глюкозаминогликаны участвуют во множестве как физиологических: передача клеточного сигнала, эмбри- и ангиогенез, регуляция коагуляции крови, так и патологических процессов: развитие и метастазирование опухоли [7].

Линейные полимерные цепи глюкозаминогликанов, ковалентно связываясь с белковыми каркасными молекулами эндотелиальных клеток (ЭК), образуют протеогликаны — синдеканы и глипиканы [5]. Основными задачами этих протеогликанов являются передача сигнала из внеклеточного окружения в клетку, везикулярный транспорт. Другим важным компонентом ЭГК являются гликопротеины, представляющие собой мембранные белки, к ядру которых присоединены короткие разветвленные олигосахариды. К основным гликопротеинам, являющимся важнейшими рецепторами клеточной поверхности ЭК, относятся селектины, интегрины, суперсемейство иммуноглобулинов [4].

В пионерском исследовании ультраструктурной организации ЭГК Squire JM, et al, 2001г, используя преобразование Фурье изображений, полученных при электронной микроскопии, впервые показали, что компоненты ЭГК образуют квазипериодическую трехмерную сеть, связанную с нижележащим актином цитоскилета [8]. Позднее, моделирование ультраструктуры ЭГК позволило ученым прогнозировать влияние кровотока на ЭГК и подлежащий кортикальный скелет, механизм осмотического потока через ЭГК и его коэффициент отражения [9]. Сложность структуры ЭГК дополняет ее динамичность: непрерывные процессы разрушения и образования его компонентов (рисунок 1).

Прошло практически 50 лет с момента первой визуализации ЭГК. В 1966г Luft JH, используя электронную микроскопию и рутений красный в качестве красителя при подготовке препарата слизистой кишечника крысы, обнаружил тонкий слой (~20 нм) на внутренней поверхности капиллярной стенки [10]. Долгое время методики приготовления (окрашивания) препаратов скрывали от исследователей истинные значения ЭГК, т.к. способствовали дегидратации и деструкции ЭГК. В дальнейшем использование новых методов окрашивания позволило выявить толщину ЭГК от 50-100 нм в фенестрированных капиллярах кишечника крысы [11] и до 200-500 нм в миокардиальных капиллярах крысы [12].

В 1996г Vink H, et al., путем микроскопии капилляров кремастерной мышцы хомяка, визуализировали ЭГК *in vivo*, толщина которого по расчетным данным составила 400-500 нм. Ограничением использованной методики является отсутствие прямой визуализации ЭГК, так ЭГК в данном случае определяется как “зона исключения” или “разрыв”, между протекающими эритроцитами и эндотелием.

Актуальным остается вопрос прижизненной оценки ЭГК у человека неинвазивными методами с высокой воспроизводимостью. В настоящее время проводится ряд исследований состояния ЭГК, метод

оценки которого основан на принципе темнопольной микроскопии, оценивающий глубину проникновения эритроцитов в ЭГК сублингвальной локализации.

Функции ЭГК

Сложный биохимический состав, структура, а также локализация ЭГК, обуславливают широкий спектр функций ЭГК как в норме, так в патологии.

Регуляция сосудистой проницаемости. Расположенный на границе непосредственного взаимодействия сосудистого эндотелия и циркулирующей крови, ЭГК является важным фактором, определяющим сосудистую проницаемость [13].

В норме ЭГК проницаем для низкомолекулярных соединений (вода, ионы), в то время как для макромолекул демонстрирует селективную проницаемость, зависящую от нескольких факторов: молекулярный размер соединения, его заряд и строение [14]. В опытах с использованием конфокальной микроскопии артерий брыжейки крыс было показано, что флуоресцентно меченые декстраны с молекулярной массой 4,4 кДа (килоДальтон) быстрее проникают через ЭГК по направлению к стенке артерии, чем декстраны с массой 50,7 кДа. Тогда как для декстранов с массой 148 кДа ЭГК оставался непроницаем [14]. Однако на проницаемость ЭГК влияют не только характеристики транспортируемого вещества, но и функциональное состояние самого ЭГК. Экспериментально было показано, что толщина и уровень заряда ЭГК определяют проницаемость альбумина при изменении напряжения сдвига в культуре клеток [15], флуоресцентно меченых декстранов в артериях брыжейки крыс [16]. Установлено, что ферментативное (гепариназой) разрушение компонентов ЭКГ [12], а также повреждение ЭГК вследствие ишемии [17], гипоксии [18], воздействия окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [19], способствуют потере его барьерной функции, увеличению проницаемости и вследствие этого развитию тканевого отека.

Открытие и изучение ЭГК определило необходимость пересмотра принципов фильтрации жидкости из капиллярного кровотока в интерстиций и обратно, постулированных Старлингом в 1896г. К настоящему времени гипотезы, согласно которым ЭГК (ранее не предусмотренный в концепции Старлинга) непосредственно определяет фильтрационные процессы в сосудистом русле через создание градиентов гидростатического и онкотического давления [20], подтверждены в экспериментах на животных [21], что указывает на важность и неотъемлемость ЭГК в регуляции сосудистой проницаемости.

Регуляция взаимодействия эндотелия и клеток крови. Помимо регуляции сосудистой проницаемости для циркулирующих молекул кровотока, ЭГК определяет взаимодействие ЭК и клеток крови. ЭГК, имея ворсинчатое строение, участвует в регуляции функционального диаметра капилляров, отталкивает эритроциты от люминальной поверхности ЭК, способствуя их дальнейшему продвижению по сосудистому руслу [22]. Подобным образом в физиологических условиях ЭГК ведет себя в отношении тромбоцитов, препятствуя их адгезии к сосудистой стенке, в то время как частичное разрушение ЭГК путем введения окисленных ЛНП [23] или нейраминидазой [24], способствует увеличению количества взаимодействий между сосудистой стенкой и тромбоцитами. Данные наблюдения не исключают активного участия ЭГК в инициации процесса первичной адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке в условиях патологии, например атеросклероза.

Роль ЭГК во взаимодействии лейкоцитов и стенки сосуда двойственна: с одной стороны в составе ЭГК представлены молекулы клеточной адгезии, такие как P-селектин, ICAM-2 (молекула клеточной адгезии-2, inter-cellular adhesion molecule-2) и PECAM-1 (молекула адгезии тромбоцитов с эндотелием-1, platelet endothelial cell adhesion molecule-1); с другой стороны ЭГК снижает адгезию лейкоцитов, “скрывая” в своей толще молекулы адгезии, длина которых в несколько раз меньше толщины ЭГК [25]. Установлено, что расщепление боковых цепей гепарансульфата воздействием гепариназы дозозависимым образом увеличивает адгезию лейкоцитов к ЭК, в то время как внутривенное введение гепарансульфата и гепарина снижают роллинг и иммобилизацию лейкоцитов у стенки сосуда, путем восстановления толщины и заряда ЭГК [26]. Окисленные ЛНП и TNFα (фактор некроза опухолей α, tumor necrosis factor α) также индуцируют роллинг и адгезию лейкоцитов [26, 27].

Таким образом, в нормальных условиях компоненты интактного ЭГК представляют собой щит для молекул адгезии, препятствуя патологическим межклеточным взаимодействиям. Тогда как деградация ЭГК или реорганизация его структуры в более открытую сеть под воздействием ферментов, цитокинов, ишемии и реперфузии, способствуют развитию взаимодействий ЭГК и клеток крови.

Восприятие и преобразование механических воздействий кровотока. Эндотелий непрерывно подвергается воздействию различного типа механических сил, индуцированных потоком крови, например напряжение сдвига. Напряжение сдвига — сила, стремящаяся вызвать деформацию вещества путем сдвига вдоль плоскости, параллельной приложенному усилию [28]. Значительный вклад в изучение действия напряжения сдвига внесли работы отечественных физиологов, в которых было установлено, что напряжение сдвига регулирует морфологию и проницаемость эндотелиоцитов, определяет сосудистый тонус, а также органный и коллатеральный кровотоки [29]. ЭГК защищает ЭК от напряжения-сдвига, участвует в генерации адаптивного клеточного ответа на воздействие кровотока, необходимого для поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Увеличение напряжения сдвига опосредованно через ЭГК увеличивает производство ЭК оксида азота, что в свою очередь

Таблица 1

Физиологически активные вещества с ЭГК опосредованным механизмом действия

Молекула	Основная функция в сосудистом русле
Антитромбин III	Мощный инактиватор основных факторов свертывания крови, таких как тромбин, факторы IXa, Xa; активность усиливается гепарином или гепаран сульфатом
Кофактор гепарина II	Инактиватор (ингибитор) тромбина; активируется дерматансульфатом в ЭГК
ИПТФ	Антикоагулянт-белок, блокирующий активированные факторы VII и X
ЛПЛ	Фермент, участвующий в расщеплении ЛНП
ЛНП	Транспортируют холестерин и триглицериды в системе кровообращения
ФРЭС	Мощный стимулятор ангиогенеза, вырабатывающийся при гипоксии
ТФР β1/2	Фактор роста, участвует во многих путях регуляции, включая дифференцировку гладкомышечных клеток, контроль реактивности и тонуса сосудов.
ФРФ (р)	Фактор роста (рецептор), участвующий в пролиферации эндотелиальных клеток и ангиогенезе
ВК-СОД	Внеклеточный блокатор активных форм кислорода
ИЛ 2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, RANTES	Хемотаксис лейкоцитов в субэндотелиальное пространство; участвуют в краевом стоянии и выходе лейкоцитов из сосудов

Примечание: ИПТФ — ингибитор пути тканевого фактора, ЛПЛ — липопротеинлипаза, ФРЭС — фактор роста эндотелия сосудов, ТФР β1/2 — трансформирующий фактор роста β1 или β2, ФРЭС (р) — фактор роста фибробластов (рецептор), ВК-СОД — внеклеточная супероксиддисмутаза, ИЛ — интерлейкин, RANTES — Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted, другое название хемокин CCL5.

(Адаптировано из Reitsma Sietze. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Eur J Physiol. 2007; 454(3): 345-59).

расширяет сосуды и снижает напряжение сдвига [30]. В то время как, патологические ответные реакции эндотелия на действие напряжения сдвига приводят к развитию сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, тромбоз, атеросклероз [31]. Подтверждением активного участия ЭГК в формировании эндотелиального ответа на напряжение сдвига является полное ингибирование продукции оксида азота в условиях воздействия напряжения сдвига при ферментативном удалении гепариназой гепарансульфата [32]. Помимо участия в инициации внутриклеточного сигнала, ЭГК также участвует в ремоделировании цитоскилета и межклеточных контактов ЭК в ответ на напряжение сдвига [4].

Регуляция микроокружения эндотелиальных клеток, вазопротективные свойства ЭГК

Ячеистая структура ЭГК, способствующая депонированию в своей структуре множества активных веществ, определяет роль ЭГК в регуляции микроокружения ЭК. Такая функция ЭГК реализуется несколькими способами: (1) Связывание рецепторов с соответствующими лигандами ЭГК способствует локализованному росту концентрации этих веществ, что, в свою очередь, определяет ответный сигнал или ферментативную модификацию. Примером этого является активное участие протеогликанов, в частности гепарансульфата, ЭГК в катаболизме липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), определяя рецептор-опосредованный транспорт ЛОНП в клетку [33]. (2) Связывание молекул плазмы с ЭГК способствует созданию локального градиента концентрации, который часто наблюдается при транскрипции генов клетки в процессе ее роста и дифференцировки [34]. (3) Аккумулируя в своей толще различные группы ферментов, а также их агонисты и ингибиторы, ЭГК осуществляет дополнительные защитные функции, способствующие поддержанию сосудистого гомеостаза. ЭГК содержит целый ряд антикоагулянтных молекул: тромбомодулин, антитромбин III, ингибитор пути тканевого фактора, кофактор II гепарина, поддерживающие тромборезистентность интактного эндотелия [35]. Ослабляя связывание цитокинов с рецепторами клеточной поверхности, ЭГК модулирует воспалительные реакции. Напротив, разрушение гепарансульфата ЭГК повышает чувствительность ЭК к активации цитокинами, с дальнейшим закономерным развитием дисфункции эндотелия [27]. Вазопротекторная роль ЭГК также реализуется в его способности депонировать антиокислители, например супероксиддисмутазы. Эти ферменты помимо снижения окислительного стресса — катализируют дисмутацию супероксида в кислород и пероксид водорода, участвуют в поддержании биодоступности оксида азота, тем самым предотвращая эндотелиальную дисфункцию [36].

В таблице 1 представлен ряд молекул, функциональная активность которых зависит от их взаимодействия с ЭГК.

Таким образом, располагаясь непосредственно на границе взаимодействия кровотока и сосудистой стенки, выполняя широкий спектр адаптивных функций, ЭГК по праву можно назвать дирижером сосудистого гомеостаза.

Гипергликемия, гиперлипидемия, воспалительные агенты, активные формы кислорода, низкое напряжение сдвига — факторы, вызывающие повреждение ЭГК. При разрушении и модификации ЭГК теряет свои защитные свойства, что играет решающую роль в развитии ряда сосудистых патологий. В частности, считается, что дисфункция ЭГК артерий является первым этапом процесса атеротромбоза [37], клинические проявления которого остаются основной причиной смертности и инвалидизации пациентов [2].

ЭГК — потенциальный сосудистый биомаркер, терапевтическая мишень

Существующий разрыв между количеством предсказанных ССЗ с использованием различных шкал стратификации риска, сосудистых маркеров, и реально произошедших случаев ССЗ и их осложнений определяет необходимость поиска новых биомаркеров — дополнительного инструмента для стратификации ССР пациента на индивидуальном уровне [38]. Учитывая экономико-социальные последствия клинического течения и осложнений только атеротромбоза, использование ЭГК в качестве маркера развития ССЗ, а также возможной терапевтической мишени, представляется весьма актуальным.

Определение системного объема и толщины ЭГК рассматриваются рабочей группой периферического кровообращения Европейского общества кардиологов одними из методов определения эндотелиальной функции [39]. Инвазивный характер и трудоемкая подготовка для определения системного объема ЭГК лимитируют использование этого метода для оценки ССР на больших когортах. В то же время возможность использования неинвазивных, полуавтоматических методов с высокой пропускной способностью пациентов для оценки толщины ЭГК сублингвальной локализации, основанных на принципах ортогональной поляризационной и темнопольной боковой микроскопиях, является перспективным для мониторинга ЭГК [39].

В 2008г впервые выполнена прижизненная оценка толщины ЭГК у здоровых добровольцев методом ортогональной поляризационной микроскопии, с корреляционным анализом взаимосвязи толщины ЭГК и факторов ССР. Результаты этого пилотного исследования продемонстрировали количественную воспроизводимость толщины ЭГК при использовании ортогональной поляризационной микроскопии, выявили обратную взаимосвязь между толщиной ЭГК и наличием факторов ССР, такими как уровень ЛНП, индекс массы тела [40].

Позднее, понимая перспективность неинвазивного мониторинга состояния ЭГК, был предложен новый метод, основанный на принципе темнопольной микроскопии, оценивающий глубину проникновения эритроцитов в ЭГК сублингвальной локализации — пограничную область перфузии (ПОП). Физиологическим основанием для оценки ПОП является вазопротективная роль ЭГК, реализующаяся в лимитировании тесных контактов эритроцитов и апикальной поверхности ЭК [41]. В то время как поврежденный ЭГК допускает более глубокое проникновение эритроцитов к эндотелиальной поверхности, что отражается в росте значения ПОП [41]. Использование темнопольной микроскопии с расчетом ПОП применялось в исследованиях у пациентов с различными нозологиями: сахарным диабетом [42], терминальной почечной недостаточностью [41], сепсисом [43], ССЗ [44-46]. К сожалению, выполненные работы имели дизайн исследования случай-контроль, а количество обследуемых не превышало 150 человек.

Несмотря на высокий интерес исследователей и актуальность определения состояния ЭГК как маркера эндотелиальной дисфункции при различных патологиях, в первую очередь при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, количество вопросов, на которые еще предстоит найти ответы, по-прежнему велико. В настоящее время нет количественных данных оценки состояния ЭГК путем расчета ПОП у лиц с различной величиной суммарного ССР по шкале SCORE (**S**ystematic **CO**ronary **R**isk **E**valuation), а количество исследований о взаимосвязи с отдельными факторами ССР ограниченно. Нет достаточной информации о комплексном сравнении ЭГК сублингвальной локализации с функциональными и морфологическими характеристиками макро- и микрососудов, а также о взаимосвязи ЭГК с различной степенью атеросклеротического поражения сосудов. Необходимо проведение проспективных, длительных исследований, оценка ЭГК в которых выступала как биомаркер сосудистой стенки, применимый в первичной и вторичной профилактике.

Другой заманчивой идеей с клинической точки зрения является использование терапевтических воздействий, направленных на восстановление и сохранение ЭГК. К настоящему времени выполнено несколько клинических исследований, в которых изучалась тактика защиты и восстановления ЭГК. Терапия сулодексидом в дозировке 200 мг/сут. (80% гепарансульфата и 20% дерматансульфата) в течение 2 мес. у пациентов с сахарным диабетом 2 типа способствовала восстановлению толщины ЭГК и нормализации сосудистой проницаемости [47]. В другом исследовании краткосрочная гиполипидемическая терапия розувастатином у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией способствовала частичному восстановлению системного объема ЭГК [48]. В настоящее время получены результаты работ отечественных ученых, свидетельствующие, что превентивное воздействие гиалуронидазы на ЭГК перед развитием ишемии, способствует достоверно ускоренному восстановлению уровня исходной микроциркуляции [49].

Заключение

ЭГК играет определяющую роль в поддержании сосудистого гомеостаза. Результаты исследований, посвященных изучению ЭГК, демонстрируют, что повреждение ЭГК является одним из первых патогенетических механизмов развития различных патологий, и в первую очередь ССЗ.

Основываясь на этом, необходимо продолжить изучение ЭГК как дополнительного маркера в стратификации ССР; терапевтических воздействий, медикаментозных и немедикаментозных, которые, возможно, позволят снизить распространенность и смертность от ССЗ.

Литература

1. WHO Global InfoBase (http:www.infobase.who.int).
2. Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 11(1): 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(1): 5-10).
3. National guidelines for cardiovascular prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6) Suppl 2: 1-64. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6) Приложение 2: 1-64).
4. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. Annu Rev Biomed Eng 2007; 9: 121-67.
5. Jackson RL, Busch SJ, Cardin AD. Glycosaminoglycans: molecular properties, protein interactions, and role in physiological processes. Physiol Rev 1991; 71(2): 481-539.
6. Oohira A, Wight TN, Bornstein P. Sulfated proteoglycans synthesized by vascular endothelial cells in culture. J Biol Chem 1983; 258 (3): 2014-21.
7. Gandhi NS, Mancera RL. The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins. Chem Biol Drug Des 2008; 72(6): 455-82.
8. Squire JM, Chew M, Nneji G, et al. Quasi-periodic substructure in the microvessel endothelial glycocalyx: a possible explanation for molecular filtering? J Struct Biol 2001; 136 (3): 239-55.
9. Weinbaum S, Zhang X, Han Y, et al. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100 (13): 7988-95.
10. Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. Fed Proc 1966; 25(6): 1773-83.
11. Rostgaard J, Qvortrup K. Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. Microvasc Res 1997; 53(1): 1-13.
12. van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. Circ Res 2003; 92(6): 592-4.
13. Henry CB, Duling BR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan. Am J Physiol 1999; 277 (2 Pt 2): H508-14.
14. van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, et al. Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285(6): H2848-56.
15. Ueda A, Shimomura M, Ikeda M, et al. Effect of glycocalyx on shear-dependent albumin uptake in endothelial cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287 (5): H2287-94.
16. Van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, et al. Charge modification of the endothelial surface layer modulates the permeability barrier of isolated rat mesenteric small arteries. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289(6): H2503-7.
17. Beresewicz A, Czarnowska E, Maczewski M. Ischemic preconditioning and superoxide dismutase protect against endothelial dysfunction and endothelium glycocalyx disruption in the postischemic guinea-pig heart. Mol Cell Biochem 1998; 186(1-2): 87-97.
18. Ward BJ, Donnelly JL. Hypoxia induced disruption of the cardiac endothelial glycocalyx: implications for capillary permeability. Cardiovasc Res 1993; 27(3): 384-9.
19. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Elevated capillary tube hematocrit reflects degradation of endothelial cell glycocalyx by oxidized LDL. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280(3): H1051-7.
20. Weinbaum S. 1997 Whitaker Distinguished Lecture: Models to solve mysteries in biomechanics at the cellular level; a new view of fiber matrix layers. Ann Biomed Eng 1998; 26(4): 627-43.
21. Rehm M, Zahler S, Lotsch M, et al. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. Anesthesiology 2004; 100(5): 1211-23.
22. Vink H, Duling BR. Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries. Circ Res 1996; 79(3): 581-9.
23. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer. Implications for platelet-endothelial cell adhesion. Circulation 2000; 101(13): 1500-2.
24. Pries AR, Secomb TW, Jacobs H, et al. Microvascular blood flow resistance: role of endothelial surface layer. Am J Physiol 1997; 273 (5 Pt 2): H2272-9.
25. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Arch 2007; 454(3), 345-59.
26. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23(9):1541-7.
27. Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279 (6): H2815-23.
28. Scientific and technical encyclopedic dictionary. gufo.me/content_naukteh/naprjazhenie-sdviga-61437.html. Russian (Научно-технический энциклопедический словарь). gufo.me/content_naukteh/naprjazhenie-sdviga-61437.html.
29. Melkumyants AM, Balashov SA. The mechanosensing of arteries endothelium. Tver': Izdatel'stvo "Triada" 2005; 208 p. Russian (Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Механочувствительность артериального эндотелия. Тверь: Издательство "Триада" 2005; 208 с).
30. Jacob M, Rehm M, Loetsch M, et al. The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress-induced, nitric oxide-mediated coronary dilatation. J Vasc Res 2007; 44(6): 435-43.
31. Zweier JL, Talukder MA. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. Cardiovasc Res 2006; 70(2): 181-90.
32. Florian JA, Kosky JR, Ainslie K, et al. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. Circ Res 2003; 93(10): e136-42.
33. Wilsie LC, Orlando RA. The low density lipoprotein receptor-related protein complexes with cell surface heparan sulfate proteoglycans to regulate proteoglycan-mediated lipoprotein catabolism. J Biol Chem 2003; 278(18): 15758-64.
34. Perrimon N, Bernfield M. Specificities of heparin sulphate proteoglycans in developmental processes. Nature 2000; 404 (6779): 725-8.
35. Egbrink MG, Van Gestel MA, Broeders MA, et al. Regulation of microvascular thromboembolism in vivo. Microcirculation 2005; 12(3): 287-300.
36. Kumagai R, Lu X, Kassab GS. Role of glycocalyx in flow-induced production of nitric oxide and reactive oxygen species. Free Radic Biol Med 2009; 47(5): 600-7.
37. Noble MI, Drake-Holland AJ, Vink H. Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. QJM 2008; 101(7): 513-8.
38. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans P, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis 2015; 241(2): 507-32.
39. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation, Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011; 18 (6): 775-89.
40. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. J Appl Physiol 2008; 104(3): 845-52.
41. Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, et al. Damage of the Endothelial Glycocalyx in Dialysis Patients. J Am Soc Nephrol 2012; 23(11): 1900-8.
42. Groen BB, Hamer HM, Snijders T, et al. Skeletal muscle capillary density and microvascular function are compromised with aging and type 2 diabetes. J Appl Physiol 2014; 116(8): 998-1005.
43. Donati A, Damiani E, Luchetti M, et al. Microcirculatory effects of the transfusion of leukodepleted or non-leukodepleted red blood cells in patients with sepsis: a pilot study. Crit Care 2014; 18 (1): R33.
44. Mulders TA, Nieuwdorp M, Stroes ES, et al. Noninvasive assessment of microvascular dysfunction in families with premature coronary artery disease. Int J Cardiol 2013; 168(5): 5026-8.
45. Amraoui F, Olde Engberink RH, van Gorp J, et al. Microvascular glycocalyx dimension estimated by automated SDF imaging is not related to cardiovascular disease. Microcirculation 2014; 21(6): 499-505.
46. Martens RJ, Vink H, van Oostenbrugge RJ, et al. Sublingual microvascular glycocalyx dimensions in lacunar stroke patients. Cerebrovasc Dis 2013; 35(5): 451-4.
47. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij H, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type II diabetes mellitus. Diabetologia 2010; 53(12): 2646-55.
48. Meuwese MC, Mooij HL, Nieuwdorp M, et al. Partial recovery of the endothelial glycocalyx upon rosuvastatin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Lipid Res 2009; 50(1): 148-53.
49. Maksimenko AV, Turashev AD, Fedorovich AA, et al. Flowmetric study with hyaluronidase and chondroitin sulfate demonstrates the partaking of endothelial glycocalyx in microcirculation disturbances. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias 2011; 3: 13-29. Russian (Максименко А.В., Турашев А.Д., Федорович А.А., и др. Эндотелиальный гликокаликс крыс участвует в нарушениях микроциркуляторного русла. Атеросклероз и дислипидемии 2011; 3: 13-29).