

# Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний

Зиганшина М. М.<sup>1</sup>, Зиганшин А. Р.<sup>1</sup>, Халтурина Е. О.<sup>1,2</sup>, Баранов И. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний, которые входят в топ-10 самых распространенных причин смерти населения во всем мире. Этиология АГ не выяснена в полной мере, но установлено, что наиболее значимым патогенетическим звеном формирования и прогрессирования заболевания является дисфункция эндотелия. Данные, полученные в последние 10-15 лет, посвященные исследованиям эндотелиального гликокаликса (ЭГК) свидетельствуют, что эндотелиальной дисфункции предшествует дестабилизация и шеддинг ЭГК с появлением его растворимых компонентов в крови, что равнозначно процессу, который может быть обозначен как дисфункция ЭГК. Признаки дисфункции ЭГК выражены при развитии АГ, заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений. Целью обзора является анализ и обоснование патофизиологической роли дисфункции ЭГК при АГ и сердечно-сосудистых заболеваниях и описание подходов для ее оценки и фармакологической коррекции. Были изучены абстракты и полноразмерные статьи 425 публикаций в базах PubMed/MEDLINE за 20 лет. В обзоре впервые вводится понятие о дисфункции ЭГК, обсуждается роль ЭГК в регуляции тонуса сосудов, барьерной функции эндотелия, рассматриваются антиадгезивные свойства ЭГК. Рассматриваются модификации ЭГК при воздействии провоспалительных стимулов, изменения ЭГК с возрастом и при повышенной солевой нагрузке. Освещается аспект, связанный с дисфункцией ЭГК при атеросклерозе, гипергликемии и гипертонической болезни. Оценка дисфункции ЭГК затруднена, но может быть выполнена непрямыми методами, в частности по детекции компонентов ЭГК в крови. Дается краткое описание основных подходов к фармакопревенции и фармакокоррекции АГ с позиции воздействия на ЭГК,

что в настоящее время имеет больше фундаментальную, чем практическую направленность. Это открывает большие возможности для клинических исследований дисфункции ЭГК для профилактики и лечения АГ и обосновывает новое направление в клинической фармакологии антигипертензивных средств.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелиальный гликокаликс, дисфункция эндотелиального гликокаликса, эндотелиальная дисфункция, протеогликаны, атеросклероз, гипергликемия.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 121040600435-0 "Обоснование персонализированных подходов к антигипертензивной терапии при ГРБ и ПЭ" с целью сбора и анализа информации о предмете исследования.

Поступила 09/06-2022

Рецензия получена 13/07-2022

Принята к публикации 31/08-2022



**Для цитирования:** Зиганшина М. М., Зиганшин А. Р., Халтурина Е. О., Баранов И. И. Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3316. doi:10.15829/1728-8800-2022-3316. EDN SIBLOD

## Arterial hypertension as a consequence of endothelial glycocalyx dysfunction: a modern view of the problem of cardiovascular diseases

Ziganshina M. M.<sup>1</sup>, Ziganshin A. R.<sup>1</sup>, Khalturina E. O.<sup>1,2</sup>, Baranov I. I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow, Russia

Arterial hypertension (AH) is a leading risk factor for the development of cardiovascular, cerebrovascular, and renal diseases, which are among the top 10 most common causes of death in the world. The etiology of hypertension has not been fully elucidated, but it has

been established that endothelial dysfunction is the most significant pathogenetic link in the formation and progression of the disease. The data obtained in the last 10-15 years on endothelial glycocalyx (eGC) studies indicate that endothelial dysfunction is preceded

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mmz@mail.ru

Тел.: +7 (495) 438-11-83

[Зиганшина М. М.\* — к.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии, ORCID: 0000-0003-1578-8403, Зиганшин А. Р. — клинический ординатор 1-го года, ORCID: 0000-0003-1118-8160, Халтурина Е. О. — врач аллерголог-иммунолог высшей категории, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. акад. А. А. Воробьева, ORCID: 0000-0002-8948-8983, Баранов И. И. — д.м.н., профессор, зав. отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности, ORCID: 0000-0002-9813-2823].

by destabilization and shedding of eGC with the appearance of its soluble components in the blood, which is equivalent to a process that can be designated as eGC dysfunction. Signs of eGC dysfunction are expressed in the development of hypertension, diseases of the cardiovascular system, and their complications. The purpose of this review is to analyze and substantiate the pathophysiological role of eGC dysfunction in hypertension and cardiovascular diseases and to describe approaches for its assessment and pharmacological correction. Abstracts and full-size articles of 425 publications in Pubmed/MEDLINE databases over 20 years were studied. The review discusses the role of eGC in the regulation of vascular tone, endothelial barrier function, and anti-adhesive properties of eGC. Modifications of eGC under the influence of pro-inflammatory stimuli, changes in eGC with age, and with increased salt load are considered. The aspect associated with eGC dysfunction in atherosclerosis, hyperglycemia and hypertension is covered. Assessment of eGC dysfunction is difficult but can be performed by indirect methods, in particular by detecting eGC components in blood. A brief description of the main approaches to pharmacoprevention and pharmacocorrection of hypertension is given from the position of exposure effects on eGC, which currently has more a fundamental than practical orientation. This opens up great opportunities for clinical studies of eGC dysfunction for the prevention and treatment of hypertension and justifies a new direction in the clinical pharmacology of antihypertensive drugs.

**Keywords:** arterial hypertension, cardiovascular diseases, endothelial glycocalyx, endothelial glycocalyx dysfunction, endothelial dysfunction, proteoglycans, atherosclerosis, hyperglycemia.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 121040600435-0 "Substantiation of personalized approaches to antihypertensive therapy for GRB and PE" in order to collect and analyze information about the subject of the study.

Ziganshina M. M.\* ORCID: 0000-0003-1578-8403, Ziganshin A. R. ORCID: 0000-0003-1118-8160, Khalturina E. O. ORCID: 0000-0002-8948-8983, Baranov I. I. ORCID: 0000-0002-9813-2823.

\*Corresponding author: mmz@mail.ru

**Received:** 09/06-2022

**Revision Received:** 13/07-2022

**Accepted:** 31/08-2022

**For citation:** Ziganshina M. M., Ziganshin A. R., Khalturina E. O., Baranov I. I. Arterial hypertension as a consequence of endothelial glycocalyx dysfunction: a modern view of the problem of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3316. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3316. EDN SIBLOD

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ГАГ — гликозаминогликаны, ГБ — гипертоническая болезнь, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ПЭ — преэклампсия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭГК — эндотелиальный гликокаликс, ЭК — эндотелиальные клетки, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, NO — оксид азота.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Эндотелиальный гликокаликс (ЭГК) регулирует поддержание нормального артериального давления, барьерные и ангиадгезивные функции эндотелия.
- Деструкция ЭГК является патофизиологическим фактором артериальной гипертензии и ее осложнений.
- Основной метод исследования деструкции ЭГК — детекция компонентов ЭГК в крови, что свидетельствует о повреждении эндотелия.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Впервые вводится понятие о дисфункции ЭГК как системном процессе, инициирующем патофизиологические изменения эндотелия.
- Деструкция ЭГК ведет к развитию дисфункции ЭГК.
- Дисфункцию эндотелия следует рассматривать как результат дисфункции ЭГК.
- Фармакологические препараты для профилактики и лечения артериальной гипертензии и ее осложнений, должны оцениваться с позиции их влияния на ЭГК, что позволит глубже понять механизм их действия.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Endothelial glycocalyx (eGC) regulates the maintenance of normal blood pressure, barrier, and anti-adhesive functions of the endothelium.
- EGC destruction is a pathophysiological factor of arterial hypertension (AH) and its complications.
- The main method for studying eGC destruction is the detection of eGC components in the blood, which indicates damage to the endothelium.

#### What might this study add?

- For the first time, the concept of EGC dysfunction as a systemic process that initiates pathophysiological changes in the endothelium is introduced.
- eGC destruction leads to the development of eGC dysfunction.
- Endothelial dysfunction should be considered as a result of eGC dysfunction.
- Pharmacological drugs for the prevention and treatment of arterial hypertension and its complications should be evaluated in terms of their effect on eGC, which will help to better understand their mechanism of action.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — синдром повышения систолического и/или диастолического

артериального давления (АД), признана основным проявлением гипертонической болезни (ГБ), которая является хроническим заболеванием, пора-

жающим до 40-47% взрослого населения в России и ~30-45% во всем мире [1]. Большинство случаев АГ (>90%) является идиопатическими (эссенциальная АГ), этиология которой остается невыясненной в полной мере, несмотря на то что идентифицирован ряд факторов, связанных с повышением АД. Наряду с генетическими факторами важное значение в развитии АГ отводят фактору возраста, метаболическим нарушениям, отклонениям от здорового образа жизни, в частности, нарушениям пищевого поведения, повышенному потреблению соли, алкоголя, а также снижению двигательной активности. Все вышеописанные факторы провоцируют развитие неспецифического субклинического воспаления, воздействие которого на эндотелий проявляется в активации с дальнейшим развитием дисфункции эндотелия и потерей контроля над продукцией вазоконстрикторных/вазодилатирующих агентов [2].

Дисфункция эндотелия в настоящее время считается одним из важных патогенетических звеньев формирования и прогрессирования АГ, поскольку эндотелий является тканью, представленной во всех органах-мишенях при ГБ и выполняющей множество функций. Эндотелий за счет своего рецепторного аппарата реагирует на химические и физические сигналы и синтезирует биологически активные молекулы. Эндотелий осуществляет контроль пролиферации клеток и взаимодействий между клетками крови и стенкой сосуда, а также регулирует сосудистый тонус и сосудистую проницаемость [3]. Воспалительная реакция меняет как фенотип (рецепторный аппарат) эндотелиальных клеток (ЭК), так и их функциональную способность к синтезу регуляторных молекул. Провоспалительные воздействия на эндотелий с неизбежностью должны затронуть молекулярную архитектуру эндотелиального гликокаликса (эГК) — высокоорганизованного полианионного комплекса, образованного углевод-липидными, углевод-белковыми конъюгатами и полисахаридами, расположенного на люминальной поверхности ЭК и являющегося составной частью ее рецепторного аппарата [4].

Несмотря на постоянные исследования патофизиологии АГ и разработку методов и средств ее профилактики и лечения, частота развития этого заболевания в популяции не только не снижается, но в последние годы имеет тенденцию к росту. Это является свидетельством того, что важный патофизиологический фактор АГ остается за пределами научных и клинических исследований. Проводимые в последнее десятилетие работы, направленные на изучение эГК, его роли в регуляции функций ЭК и значение деструктивных изменений эГК в патогенезе АГ и связанных с ее развитием заболеваний, свидетельствуют, что между понятиями "эндотелиальная дисфункция" и "дисфункция эГК" правомерно поставить знак равенства.

Цель обзора — анализ и обоснование патофизиологической роли дисфункции эГК при АГ и сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и описание подходов для ее оценки и фармакологической коррекции.

#### Методологические подходы

Проведен поиск и проанализированы 425 публикаций в базах Pubmed/MEDLINE, E-Library. Для поисковых запросов были использованы ключевые слова: "endothelial glycocalyx (эндотелиальный гликокаликс)", "endothelial glycocalyx and hypertension (эндотелиальный гликокаликс и гипертензия)", "endothelial glycocalyx and arterial hypertension (эндотелиальный гликокаликс и артериальная гипертензия)", "endothelial glycocalyx and preeclampsia (эндотелиальный гликокаликс и преэклампсия)", "endothelial glycocalyx and cardiovascular disease (эндотелиальный гликокаликс и сердечно-сосудистые заболевания)", "endothelial glycocalyx and inflammation (эндотелиальный гликокаликс и воспаление)". Глубина поиска составила 20 лет.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 121040600435-0 "Обоснование персонализированных подходов к антигипертензивной терапии при ГРБ и ПЭ" с целью сбора и анализа информации о предмете исследования.

## Результаты

### 1. Структура и состав эГК

Гликокаликс образован углеводной частью мембранных гликофинголипидов (гликолипидов на основе церамидов, содержащих один или несколько углеводных остатков), гликопротеинов (до 40% молекулы гликопротеина могут составлять гликаны), и протеогликанов — высокогликозилированных белков, углеводная часть которых превосходит таковую у гликопротеинов, и может составлять до 90-95% молекулы протеогликана. Составной частью эГК являются также секреторные протеогликанов и гликозаминогликаны, углеводные цепи которых инкорпорированы в гликокаликс за счет нековалентных взаимодействий и содержат большое количество сульфатированных и сиалированных остатков. Они создают общий отрицательный заряд поверхности клеток эндотелия, в который также вносят вклад сиалированные и сульфатированные гликофинголипиды [5]. Толщина эГК в различных отделах сосудистой системы, по разным данным, составляет от 2 до 4,5 мкм [6], но в среднем колеблется в пределах 2,1-2,5 мкм [7].

В ЭК человека основной гликофинголипид — это сиалированный ганглиозид GM3 (Neu5Ac). Он составляет ~90% всей фракции ганглиозидов. Минорный гликофинголипид — сульфатированный глюкуронил параглобозид (SGPG), который

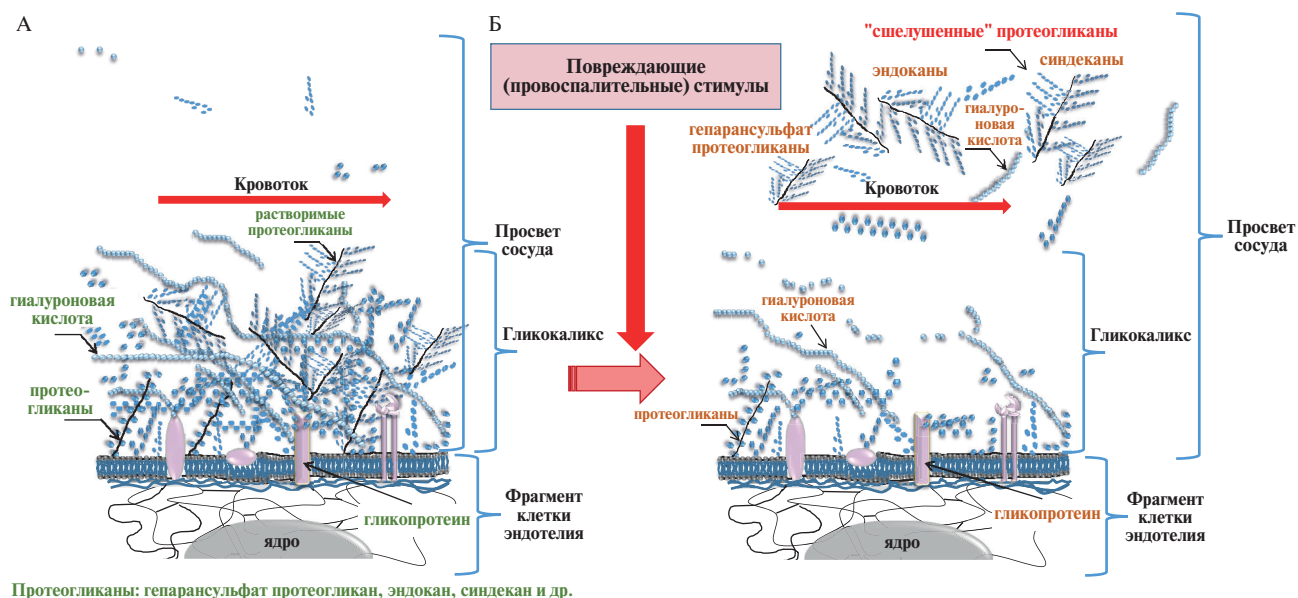


Рис. 1 Схематическое представление фрагмента ЭК, покрытой слоем гликокаликса при условиях физиологической нормы (А) и в условиях патофизиологического воздействия повреждающего фактора, вызывающего дестабилизацию ЭГК, нарушение его структуры и выделение значительного количества растворимых компонентов гликокаликса в кровь (Б).

является лигандом для L-селектина [8]. В исследованиях *in vitro* было установлено, что ЭК содержат гликофинголипиды лакто- и глобо-ряда (лактоцерамид, Gb3Cer и Gb4Cer), но наиболее распространен лактоцерамид (LacCer, CDw17) [8]. LacCer входит в состав липидных рафтов, содержащих тирозинкиназу Lyn семейства Src и участвует в передаче сигнала в клетку. Также показано участие LacCer в иммунных и воспалительных реакциях в качестве рецептора распознавания образов (PRRs), который узнает молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMPs) [9].

Гликопротеины ЭК — молекулы клеточной адгезии (селектины, интегрины, молекулы иммуноглобулинового суперсемейства, эндотелиальные муцины и адрессины). Они опосредуют хоминг, миграцию и межклеточное взаимодействие при различных физиологических и патофизиологических процессах. Также гликопротеинами являются многие секреторные молекулы, ассоциированные с гликокаликсом, участвующие в поддержании сосудистого гомеостаза, процессах фибринолиза и коагуляции — тромбомодулин, фактор фон Виллебранта (VWF), антитромбин III и др. [8].

Основную массу ЭГК составляют протеогликаны, углеводная часть которых представлена гликозаминогликанами (ГАГ). Существует пять типов цепей ГАГ: гепарансульфат, хондроитинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат и гиалуронан, или гиалуроновая кислота. Они представляют собой линейные полимеры дисахаридов переменной длины, которые в различной степени модифицируются сульфатированием и/или (де)ацетилиро-

ванием [5, 8]. ГАГ в организме находятся в связанной с белком форме, т.е. в составе протеогликанов, и не встречаются в свободном состоянии, за исключением гиалуронана. Кроме выполнения структурной и опорной функции протеогликаны участвуют в передаче клеточных сигналов, регулируют пролиферацию, адгезию, миграцию и дифференцировку клеток [5]. Ключевые гликаны ЭГК — это гепарансульфат протеогликанов, составляющие ~50-90% от общего количества протеогликанов, представленных в ЭГК; гиалуронан — линейный несulfатированный ГАГ, выполняющий функцию основного опорного гликана, стабилизирующего структуру ЭГК [5, 10].

## 2. Функции ЭГК в норме и при патологии

В многочисленных исследованиях последних лет доказано, что ключевая функция, выполняемая эндотелием — гомеостатический контроль событий в сосудистом русле, — зависит от целостности (интактности) ЭГК, состав и структура которого при физиологических и патофизиологических условиях значительно различаются [5, 11]. В норме ЭГК является динамической структурой, которая находится в состоянии постоянного взаимодействия с кровью и стабильно регенерируется благодаря активности ферментативных систем, поддерживающих оптимальную толщину ЭГК для конкретного отдела сосудистой сети. Наружный слой гликанов постоянно «сшелушивается» в результате воздействия напряжения сдвига и гидростатического давления крови. В норме в крови присутствует ограниченное количество свободных компонентов ЭГК [5, 8] (рисунк 1 А).

При воздействии повреждающих факторов меняется не только структура и состав ЭГК, значительно сокращается его толщина, оголяются функциональные группы гликанов, которые были маскированы в норме. Основными повреждающими факторами, действующими на гликокаликс *in vivo*, являются: воспаление, гипергликемия, эндотоксемия, септический шок, окисленные липопротеины низкой плотности, натрийуретический пептид, аномальное напряжение сдвига, а также ишемия-реперфузия [11-14]. Повреждение и выделение в кровоток компонентов гликокаликса в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в клеточных и животных моделях в ответ на цитокины и хемоаттрактанты наблюдается во всех отделах микрососудистого русла: артериолах, капиллярах и венах [8, 12]. На рисунке 1 А представлена схема строения интактного ЭГК при физиологических условиях и поврежденного ЭГК вследствие воздействия дестабилизирующего фактора (рисунок 1 Б).

### 2.1. Роль ЭГК в регуляции сосудистого тонуса

Рисунок 2 кратко резюмирует основные функции неповрежденного (интактного) ЭГК в условиях физиологической нормы (рисунок 2 А) и поврежденного (деградированного) ЭГК в результате "сшелушивания" и деструкции в условиях воздействия повреждающего фактора (рисунок 2 Б). Представленные данные свидетельствуют, что ЭГК является своеобразным "адаптером", наличие которого позволяет поддерживать физиологический тонус сосудов за счет механотрансдукции, т.е. влияния на клеточную механику тангенциального давления кровотока, вызывающего напряжение сдвига с последующей передачей механического стимула с отдельных мембран-связанных компонентов гликокаликса на цитоскелет и далее в ядро. Таким образом, в норме ЭГК принимает на себя и рассеивает нагрузку, вызываемую напряжением сдвига. Нагрузка распределяется на цепи гликанов, связанные с трансмембранными гликоконъюгатами. На цепях гликанов возникает локальный "крутящийся момент", который передается на белок или липид. Результатом этого процесса является активация сигнальных путей, вовлеченных в процессы механотрансдукции. В частности, стимулируется активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и синтез эндогенного оксида азота (NO), который регулирует тонус сосудов, и поддерживает физиологические значения АД [8, 10-12]. За счет различий в толщине ЭГК в разных типах сосудов осуществляется регуляция их сопротивления для поддержания однородности кровотока в микроциркуляторном русле [15]. Сокращение толщины ЭГК при "сшелушивании" снижает механочувствительность ЭК, что проявляется в воздействии нагрузки от напряжения сдвига на апикальную мембрану эндотелия, блокировании продукции эндогенного NO и повышению АД [10, 16-19].

Как показано на мышах, нокаутных по генам *PECAM-1* и *GPC1*, основные структурные единицы ЭГК, которые участвуют в регуляции продукции эндогенного NO, — это протеогликан глипикан-1 (GPC1), содержащий цепи гепарансульфата [20], и гликопротеин PECAM-1 [21]. Нагрузка от напряжения сдвига воздействует на цепи гепарансульфата и преобразуется в сигнал, результатом которого является фосфорилирование eNOS, синтез и секреция NO. Молекула PECAM-1 участвует в синтезе и секреции NO как совместно с глипиканом-1, через образование комплекса с цепями гепарансульфата глипикана-1, так и независимо, в частности, посредством регуляции фосфорилирования eNOS по серину-1177 [20-22]. Воздействие напряжения сдвига на PECAM-1 регулирует продукцию простациклина PGI<sub>2</sub> и активацию циклооксигеназы 2, что вносит вклад в регуляцию АД [23].

В экспериментальных исследованиях показано, что увеличенное напряжение сдвига перфузионной среды, действующее на первичную культуру ЭК с интактным гликокаликсом, вызывает значительное снижение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в клетках эндотелия по сравнению с клетками, подвергшимися воздействию гепариназы III или гиалуронидазы. Поскольку АПФ регулирует АД в сосудах через расщепление ангиотензина I до ангиотензина II и инактивацию брадикинина, снижение активности фермента в клетках с интактным ЭГК в ответ на напряжение сдвига является дополнительным гликокаликс-зависимым механизмом регуляции АД [24]. Таким образом, два ключевых, независимых друг от друга, механизма контроля АД в сосудах (NO-зависимый и АПФ-зависимый механизмы дилатации сосудов) определяются состоянием ЭГК.

### 2.2. Барьерная функция ЭГК

Кроме участия в процессах механотрансдукции, определяющих тонус сосудов, ЭГК выполняет функции барьера. Структурные компоненты ЭГК формируют полианионную высокогидратированную сетку на поверхности ЭК, которая регулирует множество процессов. В частности, ЭГК выступает в роли электростатического и фильтрующего барьеров, что предотвращает взаимодействие сосудистой стенки с клетками крови, и обеспечивает избирательную проницаемость для молекул различного молекулярного веса [5, 10]. Повреждение ЭГК (в зависимости от степени) снижает или полностью нивелирует общий отрицательный заряд на значительной поверхности ЭК и приводит к потере барьерной функции эндотелия. Результатом повреждения ЭГК является повышение сосудистой проницаемости для высокомолекулярных соединений, в частности, для альбумина.

ЭК также выполняет функцию барьера для некоторых фракций липопротеинов. В эксперимен-

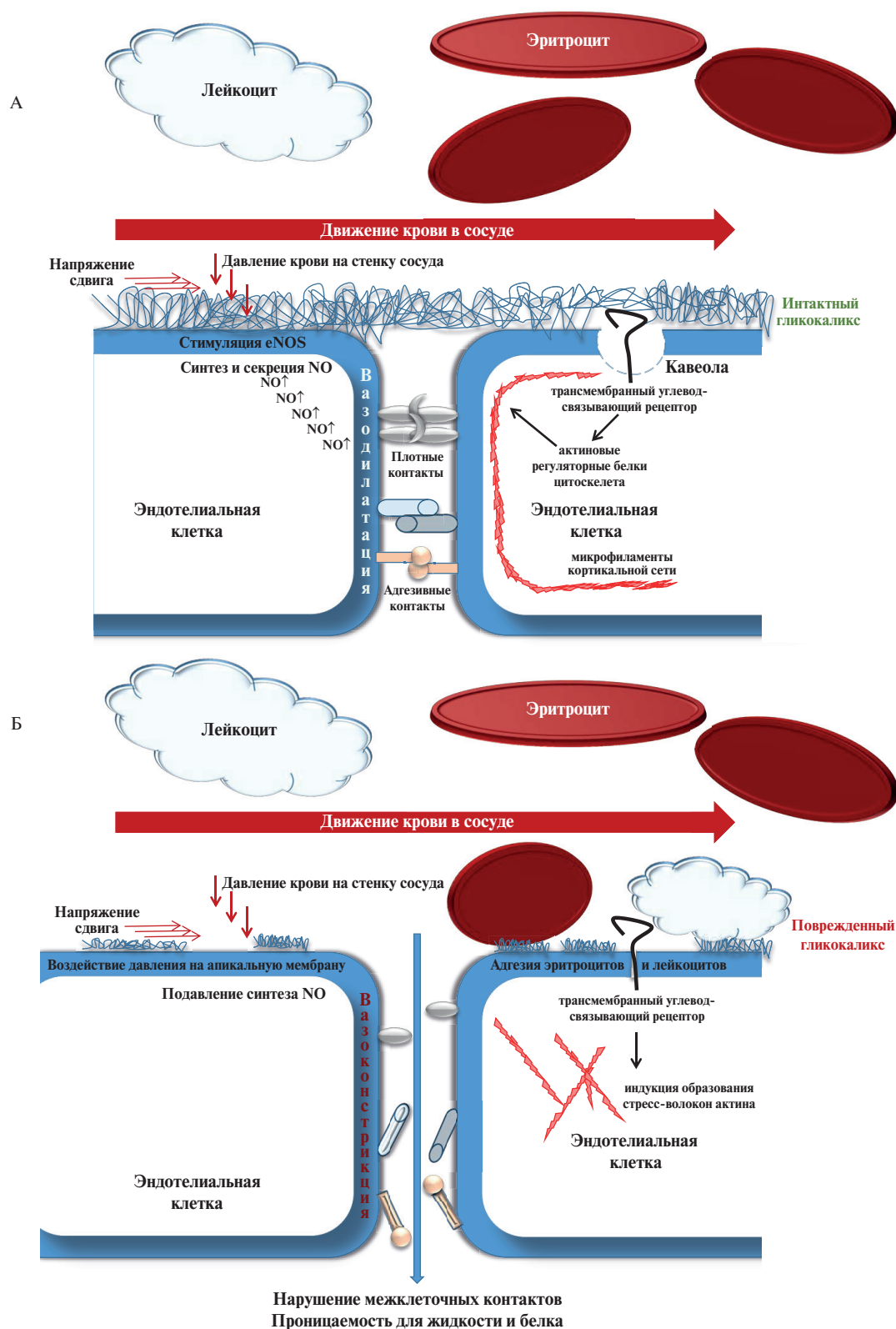


Рис. 2 Функции ЭГК. В норме интактный гликокаликс (А) регулирует синтез релаксирующего фактора — эндогенного NO ЭК и ограничивает взаимодействия клеток крови с эндотелием. Посредством взаимодействия углевод-связывающих белков с компонентами ЭГК, в т.ч. в области кавеол, осуществляется регуляция проницаемости сосудов через активацию сигнальных путей, которые индуцируют образование кортикальной сети. Поврежденный гликокаликс (Б) теряет способность поддерживать гомеостатическое равновесие в сосудах, что выражается в снижении или отсутствии синтеза NO, оголении рецепторов для адгезии клеток крови и удалении факторов тромборезистентности, ассоциированных с гликокаликсом. В условиях повреждения взаимодействие углевод-связывающих белков с гликанами ЭГК вызывает образование актиновых стрессовых волокон, что ведет к повышению проницаемости для белка и жидкости с развитием отеков в тканях.

тальных моделях, при нормальном и повышенном воздействии нагрузки потока на эндотелий, было показано, что физиологический слой ЭГК функционирует не только как барьер, препятствующий депонированию атерогенных липидов в стенке сосуда, но и подавляющий вызванное гипертензией накопление липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в сосудистой стенке. Описанный процесс является одним из гликокаликс-опосредованных механизмов, обеспечивающих протекцию сосудов от атеросклеротических изменений [25-27].

### 2.3. Антиадгезивные свойства ЭГК

Во внешний слой ЭГК включены различные молекулы, связанные с углеводными цепями гепарансульфат протеогликанов (тромбомодулин, анти-тромбин III и др.), и соединения с антиоксидантными свойствами (внеклеточная супероксиддисмутаза), которые обеспечивают тромборезистентность сосудов и регулируют окислительные процессы. Повреждение и дестабилизация ЭГК приводит к потере как связанных с ним молекул, так и к снижению градиента концентрации множества протективных и регуляторных факторов, ассоциированных с ЭГК и обеспечивающих гомеостаз сосудистой стенки. В частности, снижается содержание ассоциированных с ЭГК альбумина, фибриногена, орозомукоида, фибронектина, витронектина, тромбоспондина-1, факторов роста фибробластов, сосудисто-эндотелиального фактора роста, трансформирующего фактора роста- $\beta$ , фактора роста тромбоцитов. Это ведет к их секреции в кровоток и развитию патологических процессов в сосудах [4].

Антиадгезивные свойства ЭГК в настоящее время достаточно подробно изучены. В норме при физиологических для конкретного отдела микрососудистого русла значениях толщины ЭГК, адгезивных взаимодействий с сосудистой стенкой и клетками крови не наблюдается (рисунок 2 А). При воздействии фактора повреждения, сопровождаемого неспецифической реакцией субклинического или системного воспаления, происходит дестабилизация ЭГК. Дестабилизация оказывает критическое влияние на межклеточные контакты, поскольку создаются условия для молекулярных взаимодействий между эндотелием и циркулирующими клетками крови. В частности, оголяются эндотелиальные молекулы клеточной адгезии, демаскируются углеводные лиганды, специфически взаимодействующие с эндогенными лектинами клеток крови (рисунок 2 Б). В эксперименте установлено, что добавление низких доз доксицилина или хелатов цинка оказывало ингибирующий эффект на адгезию лейкоцитов к эндотелию и "сшелушивание" компонентов ЭГК с поверхности ЭК в ответ на хемоаттрактант [12].

Также ЭГК позиционируется в качестве надклеточной структуры с противовоспалительными

свойствами. McDonald KK, et al. (2016) экспериментально подтвердили, что при одновременном воздействии однородного устойчивого напряжения сдвига и ферментативной деградации ЭГК гепариной, ЭК меняли фенотип на провоспалительный, что приводило к увеличению адгезии лейкоцитов. В этих условиях в 3 раза увеличивается экспрессия ICAM-1, что связано с нарушением регуляции транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B в ответ на напряжение сдвига и свидетельствует о функционировании ЭГК не столько в качестве физического барьера для адгезии, сколько как модулятора фенотипа ЭК [28].

Увеличению адгезии между эндотелием и клетками крови способствуют не только сокращение слоя ЭГК и повышенная экспрессия и демаскирование молекул адгезии, но и другие механизмы, связанные с модификацией ЭГК. Например, усилению адгезии способствует снижение продукции NO, который в норме подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию [29]. Адгезионные взаимодействия усиливает и появление в крови фрагментов ЭГК, в частности, низкомолекулярного гиалуронана, проявляющего провоспалительные свойства, что влияет на статус зрелости дендритных клеток и стимулирует синтез ими провоспалительных цитокинов [10]. Иницируемый в условиях воспалительного ответа синтез гипогликозилированных структур в составе ЭГК, являющихся лигандами для молекул клеточной адгезии лейкоцитов, служит дополнительным механизмом, инициирующим межклеточную адгезию [30].

### 3. Дисфункция ЭГК как патофизиологический фактор развития ГБ и ССЗ

Как отмечалось выше, функции ЭК в норме определяются равновесными процессами "сшелушивания" и регенерации компонентов, образующих ЭГК. Вследствие этого верно утверждение, что "здоровый" ЭГК, имеющий необходимую или физиологичную для конкретного отдела сосудистой сети толщину, обуславливает гомеостаз в сосудах, сердечно-сосудистой системе в целом, и органах, где он представлен. Поэтому при развитии дисфункции эндотелия, правомерно говорить также о "дисфункции ЭГК", которая является первичной и служит патофизиологическим фактором возрастного старения сосудов, развития АГ, заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений.

#### 3.1. Экспериментальные доказательства развития дисфункции ЭГК с возрастом

Предполагается, что дисфункция ЭГК является одним из наиболее ранних признаков старения сосудов, которое затем переходит в дисфункцию эндотелия с функциональными нарушениями гомеостаза сосудов, что, в конечном итоге, реализуется в возрастных ССЗ [15]. Установлено, что с возрастом стенка сосудов утолщается и теряет

эластичность, что обуславливает жесткость сосудов, которая является отличительным признаком и ключевым фактором риска развития возрастных ССЗ, а также одним из факторов, вызывающих дисфункцию ЭГК [31]. Экспериментально, с использованием линий ЭК, выращенных на полиакриламидных гелях, характеристики которых моделируют жесткий субэндотелиальный слой, установлено ингибирование биосинтеза гликанов (главным образом, углеводных цепей глипикана-1), составляющих слой ЭГК, по сравнению с ЭК, подложкой для которых служил более мягкий полиакриламидный гель. Описанные экспериментальные подходы соответствуют моделированию жестких "возрастных" и эластичных "молодых" сосудов, соответственно [32]. В подобной модели "жестких сосудов" обнаруживались признаки дисфункции ЭГК, проявляющейся в пролиферации клеток, экспрессии провоспалительных генов, адгезии моноцитов к эндотелиальному слою, ингибирование фосфорилирования eNOS. Эти факты свидетельствуют о связи между развитием возрастной жесткости сосудистой стенки, субклинического воспаления и дисфункции ЭГК [20]. Предполагается, что с возрастом эта связь усугубляется, создается многофакторный "порочный круг", в котором все звенья являются факторами активации друг друга.

3.2. Механизм развития дисфункции ЭГК при АГ, чувствительной к соли

Было установлено, что один из значимых факторов риска ГБ — повышенное потребление соли, которое отрицательно влияет на сосуды и приводит к высокому АД, — связан с повреждением ЭГК за счет воздействия  $\text{Na}^+$  на ЭГК. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что между толщиной ЭГК и концентрацией соли выявлена реципрокная зависимость. В норме отрицательно заряженный слой ЭГК временно связывает  $\text{Na}^+$ , присутствующий в крови, что ведет к его накоплению в гликокаликсе и частичной нейтрализации отрицательного заряда поверхности клетки. "Нормальный" ЭГК обладает высокой способностью накапливать  $\text{Na}^+$ , но все же сохраняет достаточный поверхностный отрицательный заряд при нормальном уровне  $\text{Na}^+$  в крови и функционирует в роли буфера, осуществляя протекцию эндотелия от солевой нагрузки [11, 33].

В условиях "тонкого" ЭГК, который теряет как отрицательный заряд, так и защитные, барьерные свойства, проницаемость эндотелиального слоя для  $\text{Na}^+$  возрастает. Следствием является накопление  $\text{Na}^+$  в интерстициальном пространстве, что инициирует воспалительную реакцию, адгезионные взаимодействия и задержку ЛНП в стенке сосуда. При повышении содержания  $\text{Na}^+$  в крови "тонкий" ЭГК его связывает, результатом чего является прямое влияние  $\text{Na}^+$  на ЭК и развитие дисбаланса

продукции вазодилатирующих агентов. Этот каскад процессов ведет к снижению продукции NO, повышению жесткости сосудов и подъему АД. Однако только длительное воздействие  $\text{Na}^+$  вызывает деструкцию ЭГК, высвобождение провоспалительных цитокинов и адгезию моноцитов к эндотелию. При кратковременном воздействии  $\text{Na}^+$  вышеописанные изменения не выявляются [34].

3.3. Гипергликемия как инициирующий фактор дисфункции ЭГК и развития ССЗ

Как известно, гипергликемия, развивающаяся при сахарном диабете (СД), является одним из ведущих факторов риска ССЗ. По различным данным, у 65-75% пациентов с СД ведущей причиной смерти являются ССЗ. СД может приводить к микрососудистым (ретинопатия, невропатия, нефропатия) и макрососудистым (заболевания периферических артерий, инсульт, инфаркт миокарда и другие ССЗ) осложнениям [35].

В экспериментальных и клинических исследованиях последних лет установлена ключевая роль гипергликемии в патофизиологическом повреждении ЭГК при СД; доказано, что дисфункция ЭГК инициирует хроническую дисфункцию эндотелия при СД обоих типов. При индукции острой гипергликемии путем внутривенного введения раствора глюкозы здоровым добровольцам было показано, что ЭГК в течение 6 ч после перфузии сократился на 50%. Процесс деструкции ЭГК сопровождался повышением гиалуронана в крови и активацией свертывания крови. Этот эффект устранялся введением антиоксиданта N-ацетилцистеина [36]. Факты дестабилизации ЭГК при гипергликемии подтверждены в исследовании тех же авторов, где было показано, что у больных СД 1 типа в крови повышены гиалуронан и гиалуронидазы и значительно сокращена толщина ЭГК при микроальбуминурии [37]. У больных СД 2 типа также выявляются признаки дисфункции ЭГК, проявляющиеся его истончением и повышением в крови гиалуронана и гиалуронидазы, что корректируется введением сулодексида [38]. Основными медиаторами повреждения ЭГК при гипергликемии являются активные формы кислорода, конечные продукты гликирования, ферменты (гиалуронидаза, гепараназа и др.). Их мониторинг в крови, наряду с определением растворимых компонентов ЭГК (гиалуронана, синдекана-1, хондроитин сульфата, гепарансульфата), свидетельствует о повреждении, дестабилизации, "сшелушивании" ЭГК и развитии эндотелиальной дисфункции. Обнаружение этих молекул в крови является прогностическим фактором развития макро- и микрососудистых осложнений при СД [39, 40].

3.4. Развитие дисфункции ЭГК при атеросклерозе

Установлено, что накопление ЛНП во внутренней ветви сонной артерии мышей, получав-

ших питание с высоким содержанием холестерина, коррелирует с уменьшением толщины ЭГК на соответствующем участке сосуда, что связывается с нарушением барьерной функции ЭГК [41]. В моделях, аналогичных вышеописанной, было показано, что в местах атеросклеротических бляшек сосудов наряду с истончением слоя ЭГК повышен апоптоз ЭК. По-видимому, это создает патологический замкнутый круг, поскольку усиленный апоптоз увеличивает накопление ЛНП, потерю ЭГК, адгезию лейкоцитов и инфильтрацию макрофагов, что способствует прогрессированию развития атеросклеротических бляшек [42]. В экспериментальном исследовании Nagy N, et al. (2010) было изучено два типа фармакологических воздействий на ЭГК: ингибирование синтеза гиалуронана *in vitro* на линии ЭК и, аналогично — *in vivo* у мышей с применением 4-метилумбеллиферона (4-methylumbelliferone, 10 мг/г массы тела животного). Была отмечена деструкция ЭГК, значительное увеличение атеросклеротических бляшек аорты, уменьшение ацетилхолин-зависимой дилатации фиброзного кольца аортального клапана, повышение АД, усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию с повышением провоспалительного фона и прогрессированием атеросклероза. Применение гидралазина у мышей снижало гипертензивный эффект 4-метилумбеллиферона, но не подавляло проатерогенный эффект [43].

**3.5. Дисфункция ЭГК при ГБ и гипертензивных расстройствах во время беременности**

Экспериментальные исследования ЭГК при АГ свидетельствуют, что у крыс линий SHR и SHRSP, которые развивают спонтанную ГБ и генетически предрасположены к инсульту, в 3-месячном возрасте были выявлены нарушения ЭГК в структуре гематоэнцефалического барьера. Изменения ЭГК нарушало функции гематоэнцефалического барьера и являлось следствием хронической АГ, поскольку подобных изменений у нормотензивных крыс линии WKY не выявляли [44]. Кроме того, у крыс гипертензивных линий в системном кровотоке выявляется повышенный уровень протеаз, включая матриксные металлопротеиназы, которые участвуют в деградации ЭГК эритроцитов и эндотелия, что является одним из факторов, способствующих развитию ГБ [45].

В клиническом исследовании с помощью метода SDF-визуализация (Sidestream Dark Feld, визуализация бокового потока в темном поле) была выявлена реципрокная связь между толщиной ЭГК и жесткостью артерий, нарушением функции коронарного кровообращения, деформацией левого желудочка у пациентов с первично выявленной АГ, ранее не подвергавшейся фармакологической коррекции [46]. Аналогичным методом было установлено, что при преэклампсии (ПЭ) с ранней манифестацией клинических симптомов, которая

является самым тяжелым осложнением из группы гипертензивных расстройств во время беременности, выявляется снижение толщины ЭГК с одновременным повышением в крови свободно циркулирующего гиалуронана и гепаран-сульфат протеогликанов [47]. В серии независимых клинических исследований установлено повышение содержания в крови структурных компонентов ЭГК (эндокана-1, синдекана-1, декорина и гиалуронана) при ПЭ как ранней, так и поздней манифестации, что связывают с проявлением дисфункции материнского эндотелия [10, 48-50].

Отмечается, что деструкция ЭГК имеет патофизиологические последствия, поскольку ведет к повышению сосудистой проницаемости и интерстициальным отекам, быстрому развитию сосудистого воспаления, гиперкоагуляции, потере контроля над сосудистым тонусом, повреждению и гиперплазии интимы сосуда с образованием атеромы и развитию и прогрессированию ГБ [46, 51]. В цитированной выше работе у пациентов с впервые диагностированной АГ установлена связь между сокращением слоя ЭГК и увеличением центрального систолического АД, ростом скорости пульсовой волны, а также уменьшением резерва коронарного кровотока, который частично зависит от продукции NO, что подтверждает патофизиологическую роль ЭГК при ГБ [46]. Как уже отмечалось, истончение слоя ЭГК имеет прямую связь с аномальной эластичностью артерий, снижением резерва коронарного кровотока и нарушением продольной деформации левого желудочка сердца, что является свидетельством наличия общей патогенетической связи между аномальной функцией сосудов и миокарда при АГ и обосновывает весь известный спектр сердечно-сосудистых осложнений при ГБ.

#### **4. Методы оценки дисфункции ЭГК и современные возможности ее коррекции**

##### **4.1. Оценка дисфункции ЭГК**

Абсолютное большинство данных о механизмах развития дисфункции ЭГК получены в экспериментальных моделях на животных и на изолированных клетках, поскольку эндотелий человека, как объект исследования прямыми методами, недоступен. Доказательства дисфункции ЭГК и его иницирующей роли в патогенезе широкой группы заболеваний, поражающих сосуды, сердце, мозг, почки и глаза получены косвенными методами оценки ЭГК в ограниченном числе клинических исследований. Основной метод, используемый в клинике — иммуноферментный анализ, с помощью которого проводят детекцию составных компонентов ЭГК в крови, что дает возможность судить о степени дестабилизации и "сшелушивания" ЭГК [52]. Единственный на сегодняшний день метод прижизненной визуализации ЭГК — SDF-визуализация — стробоскопический метод ви-

Таблица 1

Лекарственные средства, оказывающие протективный эффект на эГК [11, 40, 52, 58]

Лекарственные средства, способствующие регенерации эГК	Лекарственные средства, способствующие устранению факторов, повреждающих эГК
Свежемороженая плазма	Дексметомидин
Севофлуран	Сулодексид
Сулодексид	Антитромбин III
Метформин	Глюкокортикостероиды (гидрокортизон, метилпреднизолон)
	Антиоксиданты
	N-ацетилцистеин
	Атрасентан
	Гепарин

зуализации на основе светодиодного кольца, введен для клинического наблюдения за микроциркуляцией [53]. SDF-визуализация позволяет оценить толщину эГК в микрососудах. SDF-визуализацию проводят с помощью специального датчика, который позволяет оценить толщину эГК сублингвальных микрососудов размером от 5 до 25 мкм путем измерения пограничной перфузируемой области, соответствующей расстоянию от стенки микрососудов до движущихся с током крови эритроцитов. Увеличение перфузируемой области свидетельствует о сокращении толщины эГК в микрососуде [54, 55]. Установлено, что маркер, полученный с помощью метода SDF-визуализации, основанный на измерении пограничной области перфузии у пациентов с различной величиной сердечно-сосудистого риска, ассоциирован с ухудшением состояния сосудов микроциркуляции, стенок крупных артерий и распространенностью стенозирующего атеросклероза сонной артерии и ишемической болезнью сердца. Эти клинические доказательства указывают на перспективы его использования как суррогатного маркера эндотелиальной дисфункции [56].

Мониторинг в крови свободно циркулирующих компонентов эГК независимо или в комплексе с SDF-визуализацией может использоваться для прогнозирования, диагностики и оценки эффективности терапии при патологиях, связанных с развитием эндотелиальной дисфункции. Особый интерес в настоящее время вызывает изучение эГК при ССЗ с акцентом на его роль в механизмах регуляции АД, выявлении факторов риска развития дисфункции эГК, возможностях фармакологической профилактики и коррекции дисфункции эГК, для чего могут быть использованы все вышеописанные методы [57].

#### 4.2. Подходы к фармакологической протекции эГК

Основываясь на ключевой роли эГК в процессах, поддерживающих гомеостаз сосудов, в современной клинической фармакологии формируется направление, имеющее вектор на разработку

подходов к лечению АГ с позиции профилактики и коррекции изменений эГК [58, 59]. Формулируются подходы к фармакокоррекции и фармакопревенции, основанные, главным образом, на экспериментальных и немногочисленных клинических исследованиях, в которых оцениваются гликокаликс-протективные эффекты лекарственных средств различных фармакологических групп. Такой терапевтический подход является инновационным, поскольку основан на патогенетической терапии и широко не используется в настоящее время в клинической практике. С этой целью оцениваются лекарственные средства, влияющие на защиту и регенерацию поврежденного эГК или устраняющие факторы, которые вызывают нарушение структуры эГК и его деструкцию. Краткое резюме лекарственных средств с гликокаликс-протективным эффектом представлено в таблице 1. Подробный обзор таких подходов изложен в наших предыдущих публикациях [52, 58], а также в ограниченном числе отечественных [59, 60] и зарубежных работ [11, 40].

#### Заключение

Данные об эГК, накопленные к настоящему времени, позволяют сделать заключение, что ЭК нельзя рассматривать изолированно без эГК, а функции, выполняемые эГК, равнозначны функциям ЭК, поскольку именно изменения эГК определяют процессы, которые протекают как в самой клетке, так и в сосудистой системе в целом. эГК является лабильной надклеточной структурой, состав и пространственная структура которой меняется под влиянием повреждающих факторов. Длительное, хроническое воздействие повреждающих факторов на эГК, которое происходит в результате воспалительных стимулов, сопровождающих АГ, вызывает развитие патофизиологических процессов активации/дисфункции эндотелия с потерей регуляции сосудистого тонуса, гемостаза и барьерной функции и предопределяет патологические изменения в органах-мишенях при АГ. Активация с последующей дисфункцией эндотелия иници-

ируется воспалительным процессом и сопровождает его, создавая замкнутый круг, преодоление которого возможно с позиции фармакологических подходов к коррекции состояния ЭГК. Однако подходы к фармакопревенции и фармакокоррекции АГ, мишенью которых является ЭГК, в настоящее время имеют больше фундаментальную, чем практическую направленность. Это открывает большие возможности для клинических исследований

в этом направлении в клинической фармакологии антигипертензивных средств.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 121040600435-0 "Обоснование персонализированных подходов к антигипертензивной терапии при ГРБ и ПЭ" с целью сбора и анализа информации о предмете исследования.

## Литература/References

- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Barsukov AV, Talantseva MS, Korovin AE, et al. Essential hypertension and inflammation. Bull Russ Military Med Academy. 2013;44(4):229-36. (In Russ.) Барсуков А.В., Таланцева М.С., Коровин А.Е. и др. Эссенциальная гипертензия и воспаление. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2013;44(4):229-36.
- Shishkin AN, Lyndina ML. Endothelial dysfunction and hypertension. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial hypertension). 2008;14(4):315-9. (In Russ.) Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. Артериальная Гипертензия. 2008;14(4):315-9. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-4-315-319.
- Kolářová H, Ambrůzová B, Sviháková Šindlerová L, et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. Mediat Inflamm. 2014;2014:694312. doi:10.1155/2014/694312.
- Maksimenko AV, Turashev AD. Endothelial glycocalyx of blood circulation system. I. Detection, components, and structural organization. Russ J Bioorg Chem. 2014;40(2):119-28. (In Russ.) Максименко А.В., Турашев А.Д. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. I. Обнаружение, компоненты, структурная организация. Биоорганическая химия. 2014;40(2):131-41. doi:10.7868/S0132342314020110.
- Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Arch. 2007;454(3):345-59. doi:10.1007/s00424-007-0212-8.
- Spiess BD. Heparin: Effects upon the Glycocalyx and Endothelial Cells. J Extra Corpor Technol. 2017;49(3):192-97.
- Ziganshina MM, Yarotskaya EL, Sukhikh GT, et al. Endothelial Dysfunction as a Consequence of Endothelial Glycocalyx Damage: A Role in the Pathogenesis of Preeclampsia. In: Lenasi H, ed. Endothelial Dysfunction — Old Concepts and New Challenges. IntechOpen, London. 2018. doi:10.5772/intechopen.75043.
- Iwabuchi K, Nakayama H, Oizumi A, et al. Role of Ceramide from Glycosphingolipids and Its Metabolites in Immunological and Inflammatory Responses in Humans. Mediat Inflamm. 2015;2015:120748. doi:10.1155/2015/120748.
- Ziganshina MM, Pavlovich SV, Bovin NV, et al. Hyaluronic Acid in Vascular and Immune Homeostasis during Normal Pregnancy and Preeclampsia. Acta Naturae. 2016;8(3):59-71. (In Russ.) Зиганшина М.М., Павлович С.В., Бовин Н.В. и др. Гиалуроновая кислота в сосудистом и иммунном гомеостазе при физиологической беременности и преэклампсии. Acta Naturae. 2016;8(3):66-79.
- Tarbel JM, Cancel LM. The glycocalyx and its significance in human medicine. J Intern Med. 2016;280(1):97-113. doi:10.1111/joim.12465.
- Lipowsky HH. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases. Ann Biomed Eng. 2012;40(4):840-8. doi:10.1007/s10439-011-0427-x.
- Maksimenko AV, Turashev AD, Fedorovich AA, et al. Rat endothelial glycocalyx participates in microcirculatory disorders. Ateroskleroz i Dislipidemii. 2011;3(4):13-29. (In Russ.) Максименко А.В., Турашев А.Д., Федорович А.А. и др. Эндотелиальный гликокаликс крыс участвует в нарушениях микроциркуляторного русла. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;3(4):13-29.
- Maksimenko AV. Endothelial glycocalyx 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.) 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.
- Machin DR, Phuong TT, Donato AJ. The role of the endothelial glycocalyx in advanced age and cardiovascular disease. Curr Opin Pharmacol. 2019;45:66-71. doi:10.1016/j.coph.2019.04.011.
- Ebong EE, Lopez-Quintero SV, Rizzo V, et al. Shear-induced endothelial NOS activation and remodeling via heparan sulfate, glypican-1, and syndecan-1. Integr Biol. 2014;6(3):338-47. doi:10.1039/c3ib40199e.
- Yen W, Cai B, Yang J, et al. Endothelial surface glycocalyx can regulate flow-induced nitric oxide production in microvessels in vivo. PLoS One. 2015;10(1):e0117133. doi:10.1371/journal.pone.0117133.
- Bartosch AMW, Mathews R, Mahmoud MM, et al. Heparan sulfate proteoglycan glypican-1 and PECAM-1 cooperate in shear-induced endothelial nitric oxide production. Sci Rep. 2021;11(1):11386. doi:10.1038/s41598-021-90941-w.
- Melkumyants AM, Balashov SA, Gonchar IV. The influence of the endothelial glycocalyx on the ability of arteries to control their lumen by blood flow rate. Neurosci Behav Physiol. 2017;103(12):1370-6. (In Russ.) Мелькумянц А.М., Балашов С.А., Гончар И.В. Влияние повреждения эндотелиального гликокаликса на способность артерий регулировать свой просвет при изменениях скорости кровотока. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017;103(12):1370-6.
- Weinbaum S, Cancel LM, Fu BM, et al. The Glycocalyx and Its Role in Vascular Physiology and Vascular Related Diseases. Cardiovasc Eng Technol. 2021;12(1):37-71. doi:10.1007/s13239-020-00485-9.

21. Fleming I, Fisslthaler B, Dixit M, et al. Role of PECAM-1 in the shear-stress-induced activation of Akt and the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in endothelial cells. *J. Cell Sci.* 2005;118(18):4103-11. doi:10.1242/jcs.02541.
22. Xu S, Ha CH, Wang W, et al. PECAM1 regulates flow-mediated Gab1 tyrosine phosphorylation and signaling. *Cell Signal.* 2016;28(3):117-24. doi:10.1016/j.cellsig.2015.12.007.
23. Russell-Puleri S, Dela Paz NG, Adams D, et al. Fluid shear stress induces upregulation of COX-2 and PGI(2) release in endothelial cells via a pathway involving PECAM-1, PI3K, FAK, and p38. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017;312(3):H485-500. doi:10.1152/ajpheart.00035.2016.
24. Sokolov IL, Melkumyants AM, Antonova OA. Endothelial glycocalyx participates in suppression of angiotensin-converting enzyme activity caused by shear stress. *Neurosci Behav Physiol.* 2019;105(2):198-206. (In Russ.) Соколов И.Л., Мелькумянц А.М., Антонова О.А. Участие эндотелиального гликокаликса в подавлении активности ангиотензин-превращающего фермента при действии напряжения сдвига. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2019;105(2):198-206. doi:10.1134/S0869813919020079.
25. Ivanov AN, Puchinyan DM, Norkin IA. Vascular endothelial barrier function. *Usp Fiziol Nauk.* 2015;46(2):72-96. (In Russ.) Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения. *Успехи физиологических наук.* 2015; 46(2):72-96.
26. Liu X, Fan Y, Deng X. Effect of the endothelial glycocalyx layer on arterial LDL transport under normal and high pressure. *J Theor Biol.* 2011;283(1):71-81. doi:10.1016/j.jtbi.2011.05.030.
27. Bar A, Targosz-Korecka M, Suraj J, et al. Degradation of Glycocalyx and Multiple Manifestations of Endothelial Dysfunction Coincide in the Early Phase of Endothelial Dysfunction Before Atherosclerotic Plaque Development in Apolipoprotein E/Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(6):e011171. doi:10.1161/JAHA.118.011171.
28. McDonald KK, Cooper S, Danielzak L, et al. Glycocalyx Degradation Induces a Proinflammatory Phenotype and Increased Leukocyte Adhesion in Cultured Endothelial Cells under Flow. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167576. doi:10.1371/journal.pone.0167576.
29. Rodrigues SF, Granger DN. Blood cells and endothelial barrier function. *Tissue Barriers.* 2015;3(1-2):e978720. doi:10.4161/21688370.2014.978720.
30. Scott DW, Patel RP. Endothelial heterogeneity and adhesion molecules N-glycosylation: implications in leukocyte trafficking in inflammation. *Glycobiology.* 2013;23(6):622-33. doi:10.1093/glycob/cwt014.
31. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, et al. Endothelial dysfunction, increased arterial stiffness, and cardiovascular risk prediction in patients with coronary artery disease: FMD-J (Flow-Mediated Dilation Japan) Study A. *J A. Heart Assoc.* 2018;7(14):e008588. doi:10.1161/JAHA.118.008588.
32. Mahmoud M, Mayer M, Cancel LM, et al. The Glycocalyx core protein Glypican 1 protects vessel wall endothelial cells from stiffness-mediated dysfunction and disease. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(6):1592-605. doi:10.1093/cvr/cvaa201.
33. Oberleithner H, Wilhelm M. Vascular glycocalyx sodium store — determinant of salt sensitivity? *Blood Purif.* 2015;39(1-3):7-10. doi:10.1159/000368922.
34. Cao RN, Tang L, Xia ZY, et al. Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chin Med J.* 2019;132(8):963-75. doi:10.1097/CM9.000000000000177.
35. Ostroumova OD, Goloborodova IV, Fomina VM. Cardiovascular risks in type 2 diabetes patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(4):81-94. (In Russ.) Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Фомина В.М. Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(4):81-94. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-81-94.
36. Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MCL, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes.* 2006;55(2):480-6. doi:10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1103.
37. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006;55(4):1127-32. doi:10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1619.
38. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010;53(12):2646-55. doi:10.1007/s00125-010-1910-x.
39. Dogne S, Flamion B, Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: involvement of hyaluronan and hyaluronidases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(7):1427-39. doi:10.1161/ATVBAHA.118.310839.
40. Yilmaz O, Afsar B, Ortiz A, et al. The role of endothelial glycocalyx in health and disease. *Clin Kidney J.* 2019;12(5):611-9. doi:10.1093/ckj/sfz042.
41. van den Berg BM, Spaan JA, Vink H. Impaired glycocalyx barrier properties contribute to enhanced intimal low-density lipoprotein accumulation at the carotid artery bifurcation in mice. *Pflugers Arch.* 2009;457(6):1199-206. doi:10.1007/s00424-008-0590-6.
42. Cancel LM, Ebong EE, Mensah S, et al. Endothelial glycocalyx, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model. *Atherosclerosis.* 2016;252:136-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.930.
43. Nagy N, Freudenberger T, Melchior-Becker A, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis accelerates murine atherosclerosis: novel insights into the role of hyaluronan synthesis. *Circulation.* 2010;122(22):2313-22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972653.
44. Ueno M, Sakamoto H, Liao YJ, et al. Blood-brain barrier disruption in the hypothalamus of young adult spontaneously hypertensive rats. *Histochem Cell Biol.* 2004;122(2):131-7. doi:10.1007/s00418-004-0684-y.
45. Pot C, Chen AY, Ha JN, et al. Proteolytic cleavage of the red blood cell glycocalyx in a genetic form of hypertension. *Cell Mol Bioeng.* 2011;4(4):678-92. doi:10.1007/s12195-011-0180-0.
46. Ikonomidis I, Voumvourakis A, Makavos G, et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives. *J Clin Hypertens.* 2018;20(4):672-9. doi:10.1111/jch.13236.
47. Weissgerber TL, Garcia-Valencia O, Milic NM, et al. Early Onset Preeclampsia Is Associated With Glycocalyx Degradation and Reduced Microvascular Perfusion. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(4):e010647. doi:10.1161/JAHA.118.010647.
48. Berg S, Engman A, Holmgren S, et al. Increased plasma hyaluronan in severe pre-eclampsia and eclampsia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61(2):131-7. doi:10.1080/00365510151097647.
49. Hentschke MR, Lucas LS, Mistry HD, et al. Endocan-1 concentrations in maternal and fetal plasma and placenta in pre-eclampsia in the third trimester of pregnancy. *Cytokine.* 2015;74(1):152-6. doi:10.1016/j.cyto.2015.04.013.
50. Siddiqui MF, Nandi P, Girish GV, et al. Decorin over-expression by decidual cells in preeclampsia: a potential blood biomarker.

- Am J Obstet Gynecol. 2016;215(3):361.e1-361.e15. doi:10.1016/j.ajog.2016.03.020.
51. Gouverneur M, Berg B, Nieuwdorp M, et al. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Intern Med*. 2006;259(4):393-400. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01625.x.
52. Ziganshina MM, Yarotskaya EL, Bovin NV, et al. Can Endothelial Glycocalyx Be a Major Morphological Substrate in Pre-Eclampsia? *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3048. doi:10.3390/ijms21093048.
53. Kang H, Deng X. The Endothelial Glycocalyx: Visualization and Measurement. *J Biomed* 2017;2:120-3. doi:10.7150/jbm.20986.
54. 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. doi:10.1152/jappphysiol.00440.2007.
55. 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. doi:10.1177/1741826711398179.
56. Gorshkov AYu, Gumanova NG, Boytsov SA. Potential marker of endothelial dysfunction in patients with various grade of cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):57-62. (In Russ.) Горшков А.Ю., Гуманова Н.Г., Бойцов С.А. Потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с различной величиной сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):57-62. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-57-62.
57. Vlasov TD, Lazovskaya OA, Shimanski DA, et al. The endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their use in endothelial dysfunction assessment. *Regionarnoe krovoobrašenie i mikrocirkulaciã* 2020;19(73):5-16. (In Russ.) Власов Т.Д., Лазовская О.А., Шиманьски Д.А. и др. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(73):5-16. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16.
58. Ziganshina MM, Pavlovich SV. New approaches to the prevention and treatment of arterial hypertension from the standpoint of pharmacological correction of endothelial glycocalyx: experimental and clinical data. *Eksp Klin Farmakol*. 2021;84(7):26-36. (In Russ.) Зиганшина М.М., Павлович С.В. Новые подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии с позиции фармакологической коррекции эндотелиального гликокаликса: экспериментальные и клинические данные. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(7):26-36. doi:10.30906/0869-2092-2021-84-7-26-36.
59. Gorshkov AYu, Boytsov SA. Endothelial glycocalyx — potential vascular biomarker: diagnostic and therapeutic target in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(6):87-92. (In Russ.) Горшков А.Ю., Бойцов С.А. Эндотелиальный гликокаликс — потенциальный сосудистый биомаркер: диагностическая мишень сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(6):87-92. doi:10.15829/1728-8800-2015-6-87-92.
60. Sokologorsii SV, Ovechkin AM, Politov ME, Bulanova EL. To restore a glycocalyx! Is there any opportunities? *Russ J Anaesth Reanim*. 2022;1:102-10. (In Russ.) 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.