

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ГЛИКОКАЛИКС В ОБЕСПЕЧЕНИИ ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г.*, Черняго Т.Ю.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.60.73.019

Резюме. Представлен обзор литературы по истории открытия и функции гликокаликса, который входит в состав мембраны эндотелиоцита. На основании проанализированных работ, которые были опубликованы в медицинской печати на протяжении последних 30 лет отмечена важность изучения функции и строения гликокаликса в эндотелиальном слое вен. Представлено значимое влияние гликокаликса в развитии патофизиологических процессов у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: гликокаликс, эндотелий, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистая система.

ENDOTHELIAL GLYCOCALYX IN ENSURING THE FUNCTIONING OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Shevchenko Yu.L., Stojko Yu.M., Gudymovich V.G.*, Chernyago T.Yu.

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. The article is devoted to a review of the literature of the history of the discovery and function of glycocalyx, which is part of the endotheliocyte membrane. Based on the analyzed works that have been published in the medical press over the past 30 years, the importance of studying the function and structure of glycocalyx in the endothelial layer of veins is noted. The significant influence of glycocalyx in the development of pathophysiological processes in patients with pathology of the cardiovascular system is presented.

Keywords: glycocalyx, endothelium, endothelial dysfunction, cardiovascular system.

Введение

Изучение функции эндотелия в настоящее время значительно расширяет представления о ряде физиологических и патологических процессов, происходящих в организме человека. Их спектр весьма широк и охватывает не только такие направления как ангиология, сердечно-сосудистая патология, флебология, но и смежные области — сепсиологию, онкологию, нефрологию и другие. Патологические процессы, которые развиваются при этих заболеваниях, обусловлены нарушениями функции эндотелиальной системы [1], одним из компонентов которой является поверхностный слой клетки — гликокаликс.

История открытия

В конце XIX века знаменитым британским патофизиологом Эрнестом Старлингом сформулирован принцип Старлинга, суть которого заключается в описании закономерности перераспределения жидкости между сосудистым и интерстициальным секторами, а также движение жидкости через сосудистую стенку за счет разности гидростатического и онкотического давления в различных сегментах капиллярной сети [2]. С течением времени данная концепция подверглась более глубокому изучению и, вследствие наличия значительных различий между теоретическими и экспериментальными результатами, была дополнена. Оказалось, что фильтрационные свойства капиллярной стенки определяются также наличием на ее эндотелиальной поверхности волокнистой пористой матрицы — эндотелиального гликокаликса (ЭГ). В дальнейшем это было неоднократно подтверждено при помощи различных визуализирующих методов, что позволило разработать



Рис. 1. Эрнест Старлинг.

принципиально новую гликокаликсную модель движения жидкости через сосудистую стенку [3; 4].

Термин «гликокаликс» впервые был предложен Н. Bennett (1963) [5], дословный перевод — «сладкая шелуха». Он весьма емко отразил представления о гликокаликсе тех лет, как о слое, состоящем из углеводов. Термин охватил все компоненты, все продукты, внешние по отношению к плазмалемме, включая такие структуры, как пробковый слой клеточной стенки (cork cell wall — пробковый слой или кора), описанный более 300 лет назад Робертом Гуком [6], а также клеточные стенки

* e-mail: gudvic@mail.ru

бактерий и высших растений, кутикулы беспозвоночных или слизистые оболочки простейших, а также различные слои животных клеток. Есть основания полагать, что все клетки имеют гликокаликс на наружной поверхности их плазматической мембраны. Многие свойства плазматической мембраны могут быть приписаны гликокаликсу или могут зависеть от него.

Возможности визуализации гликокаликса

Первые попытки визуализировать гликокаликс, предпринятые в 70-х гг. прошлого века были малоуспешными вследствие невероятной трудоемкости при фиксации материала. После разработки методов стабилизации клеточной мембраны визуализация стала возможной. Впервые визуальное подтверждение существования ЭГ получено с помощью трансмиссионной электронной микроскопии Rambourg и соавт. в 1966 г., применяя в качестве красителя метенамин серебряный [7]. Luft и соавт., добились хорошего результата, используя в качестве красителя для подготовки препарата слизистой оболочки кишечника крысы рутений красный. Они обнаружили тонкий слой (около 20 нм) на внутренней поверхности капиллярной стенки.

Используя новые протоколы окрашивания Alcian blue 8GX, van den Berg и соавт. применили метод просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) для измерения размеров ЭГ в миокардиальных капиллярах крыс, показав, что эндотелиальные клетки покрыты гликокаликсом толщиной от 200 до 500 нм [13].

В 1996 г. Vink и соавт. путем прижизненной микроскопии капилляров кремастерной мышцы хомяка, визуализировали ЭГ *in vivo* (толщина 400–500 нм). ЭГ (Рис. 2) был признан «зоной элиминации» или «разрывом» между текущими эритроцитами и эндотелием [8]. В 2001 г. Squire и соавт., используя преобразование Фурье для изображений, полученных при электронной микроскопии, впервые показали, что компоненты ЭГ образуют квазипереодическую трехмерную сеть, связанную с нижележащим актином цитоскелета [9]. А в 2005 г. Ainslie и соавт. [10] и, следом Kang и соавт. (2013) [11], исследуя строение ЭГ методом флуоресцентной микроскопии, обнаружили на поверхности гладкомышечных клеток аорты крысы гепарансульфаты и хондроитинсульфаты. В 2011 г. Ebong и соавт., используя современные методы фиксации и технику быстрой заморозки в сочетании с методом конфокальной микроскопии, определили толщину ЭГ как *in vitro*, так и *in vivo*, оказавшуюся в диапазоне 1–5 μm [12].

ЭГ как высокоорганизованная пространственная полианионная сеть с суммарным отрицательным зарядом включает в себя ряд компонентов: мембранные гликопротеины, богатый углеводами слой протеогликанов, гликозаминогликаны, гиалуроновую кислоту, адсорбированные белки плазмы [14]. Условно ЭГ можно разделить на 2 слоя: примембранный (фиксированная часть, всегда прикрепленная к поверхности эндотелия) и растворимый или наружный, обратимо связанный слой (динамическая

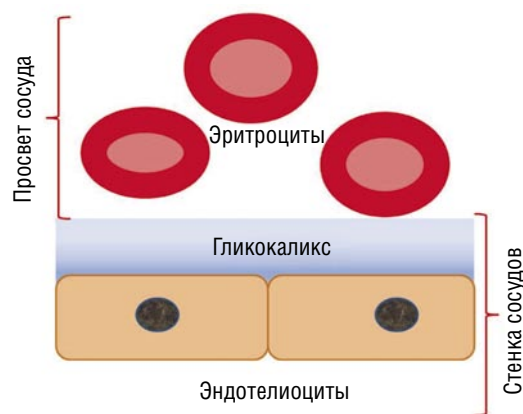


Рис. 2. Расположение гликокаликса на внутрисосудистой поверхности эндотелия.

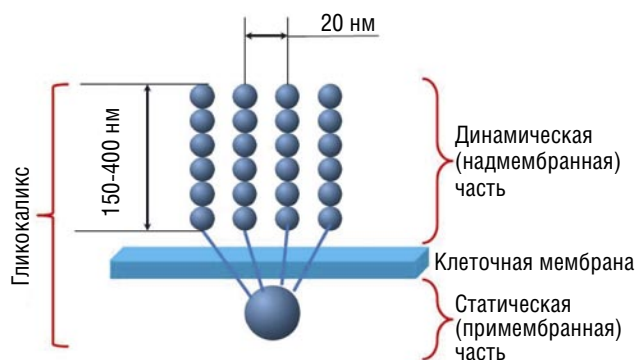


Рис. 3. Структура и размеры гликокаликса.

часть, которая взаимодействует с элементами циркулирующей крови) (Рис. 3). ЭГ является полианионным комплексом, наиболее постоянными составляющие которого — глюкозаминогликаны (ГАГ). Определенные комбинации дисахаридов образуют различные типы ГАГ: гепарансульфаты (составляют от 50 до 90% ГАГ ЭГ), хондроитинсульфаты, дерматан сульфат, кератан сульфат и гиалуронан (гиалуроновая кислота) (Рис. 4). Связываясь с поверхностью эндотелиальной клетки, эти линейные полидисперсные полисахариды ковалентно присоединяются к белковым каркасным молекулам и образуют протеогликановый скелет ЭГ. Гликопротеины представляют собой мембранные белки, к ядру которых прикреплены короткие разветвленные олигосахариды. Основные гликопротеины ЭГ-селектины, интегрины, суперсемейство иммуноглобулинов. Кроме того, ЭГ включает в себя разнообразные биологически активные молекулы, такие как внеклеточная супероксиддисмутаза, ксантиноксидоредуктаза, липопротеин липаза, различные цитокины и регуляторы коагуляции.

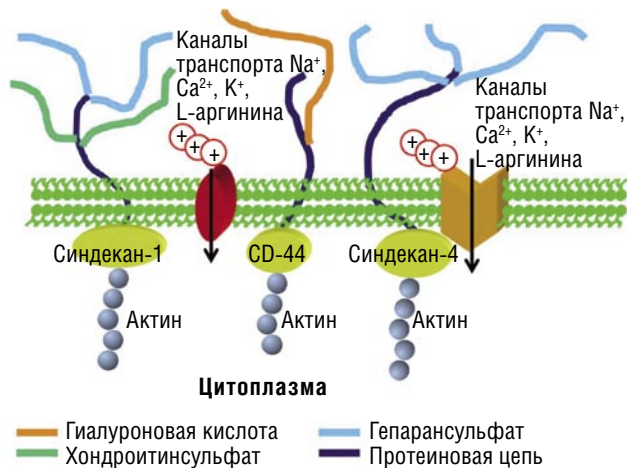


Рис. 4. Основные компоненты гликокаликса (сокращение: ВК-СОД – внеклеточная супероксиддисмутаза).

Высокое содержание сульфатных групп ГАГ, а также карбоксильные группы гиалуроновой кислоты обеспечивают отрицательный заряд и гидрофильность ЭГ, что обуславливает особенности взаимодействия между ЭГ и составляющими крови.

Следует учитывать, что ЭГ — динамически меняющаяся структура. Под действием специфических протеаз и гликозидаз, вследствие изменения параметров кровотока, действия сигнальных молекул происходит постоянное изменение профиля экспрессии и катаболизма мембранных молекул апикальной поверхности эндотелиальных клеток и модулируется толщина ЭГ.

Патофизиология гликокаликса

В физиологических условиях ЭГ выполняет несколько четко определенных функций, направленных на сохранение целостности стенки сосуда. ЭГ служит инертным барьером, который предотвращает прямой «эндотелиальный» контакт с циркулирующими клетками крови и одновременно создает избирательно проницаемую структуру, способствующую генерации градиента осмотического давления через стенку сосуда. Располагаясь на границе непосредственного взаимодействия сосудистого эндотелия и циркулирующей крови, ЭГ является важным фактором, определяющим сосудистую проницаемость: в норме гликокаликс проницаем для низкомолекулярных соединений и избирательно проницаем для макромолекул. ЭГ определяет взаимодействие эндотелиальных клеток и клеток крови — отталкивает эритроциты и тромбоциты от люминальной поверхности эндотелия, способствуя их дальнейшему продвижению по сосудистому руслу. Компоненты интактного ЭГ представляют собой щит для молекул адгезии, препятствуя патологическим межклеточным взаимодействиям. ЭГ также служит активным резервуаром, содержащим основные ферментативные системы, а также их кофакторы, такие как липопротеинлипаза (LPL), внеклеточная супероксиддисмутаза (ec-SOD), антитромбин III (AT III),

гепарансульфат и тромбомодулин [15]. Эти ферменты, участвующие в регуляции липидного гомеостаза, процессов окисления и антикоагулянтных реакций, частично определяют способность стенки сосуда реагировать на внешние раздражители. Одним из основных элементов реакции напряжения сдвига является выделение оксида азота (NO), ключевого детерминанта антиатерогенной и вазорелаксатной способности эндотелия [16].

Поврежденный гликокаликс теряет барьерную функцию, увеличивая сосудистую проницаемость и способствуя развитию тканевого отека. Экспериментально подтвержденные гипотезы свидетельствуют о непосредственной регуляции ЭГ фильтрационных процессов путем создания градиентов гидростатического и онкотического давлений [17]. Повреждение ЭГ связано с притоком липопротеинов, утечкой макромолекул и адгезией лейкоцитов к эндотелию. Потеря гликокаликса может способствовать и дисбалансу в ферментных системах, нарушению коагуляции и антиоксидантной защиты, снижению продукции NO [18]. Воспалительная реакция оказывает прямое влияние на состав ГАГ, и, как следствие, на толщину гликокаликса. В свою очередь, сниженная скорость и аберрантный синтез ГАГ могут способствовать воспалению и дисфункции сосудов.

В условиях различных патологий вышеперечисленные функции ЭГ нарушаются, что неоднократно подтверждено различными исследованиями.

Так, например, системная гипергликемия вызывает генерализованное истончение ЭГ. Исследование Nieuwdorp и соавт. показало, что системный объем гликокаликса у здоровых добровольцев, оцениваемый путем сравнения объема внутрисосудистого распределения проницаемого и непроницаемого для гликокаликса индикатора, уменьшился вдвое в течение 6 часов после индукции острой гипергликемии. Уменьшение объема гликокаликса сочеталось с повышенным содержанием гиалуронана и гиалуронидазы в плазме. Структуру гликокаликса могут повреждать непосредственно кислородные радикалы, образующиеся во время гипергликемии, а также гипергликемия может приводить к активации ферментов, разрушающих гликокаликс [19]. Было показано, что гипергликемия, связанная с диабетом, *in vitro* приводит к потере гепаран сульфата, shear-stress индуцированному фосфорилированию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), [20]. Кроме того, отмечалось изменение характера механизмов вазодилатации при диабете [21]. Все эти наблюдения подразумевают фундаментальную разницу в механотрансдукции эндотелиальных клеток индивидуумов, страдающих диабетом, что может быть частично объяснено изменениями ЭГ.

Отмечено значительное вовлечение ЭГ в процессы ишемии/реперфузии. Повреждение тканей во время частичной или полной ишемии усиливается восстановленной перфузией, которая, как известно, сама по себе вызывает ряд нарушений. Степень повреждения зависит от области, подверженной ишемии, и может значительно

варьироваться. Микрососудистая дисфункция является распространенным патофизиологическим аспектом, наряду с усилением адгезии лейкоцитов и тромбоцитов крови с активацией свертывания крови. Эндотелиальные клетки страдают от окислительного стресса, что приводит к адгезии и миграции лейкоцитов, особенно в посткапиллярных венах, а также способствует увеличению проницаемости сосудов [21]. Исследования Mulivor и Lipowsky [22] показали, что кишечная ишемия/реперфузия приводит к значительному уменьшению толщины ЭГ брыжеечных вен крысы вследствие вероятной потери цепей ГАГ. Недавние исследования показали, что на изолированных моделях сердца 20-минутная ишемия с последующей реперфузией достаточна для того, чтобы инициировать почти полную деградацию ЭГ [23]. Rehm et al. показали увеличение основных компонентов гликокаликса, синдекана-1 и гепарансульфата в плазме сосудистых больных с глобальной или регионарной ишемией. Интраоперационное повреждение было пропорционально длительности ишемии [25]. Вруггер и соавт. аналогичным образом описали повышенные уровни синдекана-1 и гепарансульфата в артериальной крови пациентов, перенесших операцию по шунтированию коронарной артерии. В обоих исследованиях выделение гликокаликса происходило одновременно с реперфузией [26].

Роль ЭГ в формировании атеросклероза давно является предметом обсуждения. В начале 1980-х гг. Lewis et al. используя окрашивание рутением красным коронарных артерий голубей Белого Карно, отметили, наименьшую толщину ЭГ в местах с самой высокой склонностью к возникновению атеросклеротических процессов [27]. В 2000 г. Винк и коллеги проанализировали влияние клинически значимых концентраций окисленных ЛПНП на m.cremaster хомьяка. Высокие концентрации не только повреждали ЭГ, но также увеличивали скорость адгезии тромбоцитов [28]. Это было дополнительно проиллюстрировано исследованием van den Berg et al., в котором отмечалось уменьшение размеров гликокаликса вследствие диеты с высоким содержанием жиров и холестерина [29].

Сепсис повреждает деликатный ЭГ, напрямую изменяя его анионный заряд и геометрию и увеличивая межэндотелиальные промежутки. Экспрессия молекул адгезии эндотелиальных рецепторов (ICAM 1, PECAM 1) увеличивается в ЭГ из-за провоспалительных и противовоспалительных медиаторов [30]. Эти изменения вызывают активацию лейкоцитов и способствуют их адгезии и миграции в интерстиций, нанося прямой ущерб эндотелию сосудов. В результате проницаемость сосудов увеличивается, вызывая смещение жидкости и альбумина в интерстициальное пространство, вызывая генерализованный отек. Воспалительные медиаторы приводят к потере тонуса сосудов, периферическому скоплению крови и деградации гепарансульфата, одного из компонентов ЭГ, вызывающего прокоагулянтное состояние. Следует понимать, что деградация гликокаликса медиаторами

воспаления является лишь триггером дальнейших воспалительных процессов, запускающих и поддерживающих потенциально разрушительный механизм обратной связи. Например, потеря гликокаликса раскрывает молекулы поверхностной адгезии мембраны для иммунокомпетентных клеток. Выделенные гепарансульфатов дополнительно увеличивает присутствие лейкоцитов в месте воспаления [31]. В недавнем исследовании у пациентов с сепсисом различной степени тяжести было выявлено значительное повышение уровней синдекана-1, маркера деградации ЭГ в крови [32]. С увеличением тяжести острых инфекционных заболеваний, уровни синдекана-1 повышались, что коррелировало с усугублением полиорганной недостаточности и прогнозируемой смертностью. Более ранние клинические исследования так же указывали на то, что повышенные уровни гепарансульфата или синдекана-1 в плазме связаны с септическим шоком [33] и положительно коррелируют с повышенной смертностью.

При хронических состояниях воспаление в сосудистой сети является ключевым фактором для многих заболеваний, таких как атеросклероз, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт и хроническая венозная недостаточность [1; 34].

Воспалительный процесс играет значительную роль в этиопатогенезе хронического венозной недостаточности. Патофизиология хронических заболеваний вен основана на нарушениях гемодинамики в сочетании с изменениями клеточного и внеклеточного матрикса. Эндотелиальная дисфункция непосредственно связана с повреждением ЭГ и воздействием воспалительных клеток и медиаторов (таких как матричные металлопротеиназы и интерлейкины). Активированные лейкоциты во время воспалительного процесса высвобождают ферменты, свободные радикалы, хемокины и воспалительные цитокины в микроокружении сосудов, которые ответственны за изменения венозной стенки, венозных клапанов, рефлюкс и венозную гипертензию, а также развитие и прогрессирование последующих трофических изменений.

Заключение

Влияние эндотелия на функцию сердечно-сосудистой системы стало предметом многих научных исследований. Возникшее в этой связи направление в изучении ряда патологических процессов с позиций эндотелиальной дисфункции является весьма распространенным в последнее десятилетие. Одним из немаловажных компонентов стенки эндотелиоцита является гликокаликс. Весьма вероятно, что особенности его строения, физиологии и патофизиологии, как самого поверхностного слоя, могут оказывать весьма существенное влияние на барьерную функцию, процессы регуляции транскапиллярного обмена. Интересным и немаловажным подтверждением этому стала «ревизия» принципа Старлинга, позволившая предположить, а затем и подтвердить наличие дополнительной регулирующих свойства капиллярной стенки структуры и последующая разработка

принципиально новой гликокаликсной модели движения жидкости через сосудистую стенку.

Несмотря на очевидно важную роль этого слоя, его оценка в современной научной литературе не находит широкого внимания, что, вероятно, обусловлено трудоемкостью инструментальных исследований, позволяющих визуализировать гликокаликсный слой эндотелиоцита. Разработка методов стабилизации клеточной мембраны дала ключ к реальной визуализации гликокаликса сначала с помощью трансмиссионной электронной микроскопии, а затем и других методов (просвечивающей электронной, флуоресцентной, конфокальной, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, двухфотонной лазерной сканирующей микроскопии и др.).

Накопленные на данном этапе результаты морфологических исследований как *in vitro*, так и *in vivo* позволяют судить о составе, строении, толщине и общей функции гликокаликса клеточной стенки различных тканей. Более того, показано, что ЭГ — динамически меняющаяся под воздействием специфических протеаз и гликозидаз, сигнальных молекул, а также, параметров кровотока структура. Эти особенности могут свидетельствовать о весьма значимой роли патофизиологии ЭГ при системных заболеваниях — сахарном диабете, атеросклерозе, а также при сепсисе, процессах ишемии/реперфузии.

Исследования, посвященные хроническим заболеваниям вен нижних конечностей, определяют одним из ведущих звеньев патогенеза этой группы заболеваний развитие эндотелиальной дисфункции. Действительно, дисбаланс обмена жидкости в системе «сосуд-ткань-сосуд» нарушается. Причины таких нарушений лежат, по видимому, не только в плоскости изменения соотношения давлений. Здесь задействован также и ряд универсальных механизмов, включающих воспалительную реакцию сосудистой стенки, ишемию тканей и др. Безусловно, частный их вклад в общую картину макроскопических патоморфологических изменений может быть различным. Но объединяющим является процесс повреждения гликокаликса, влекущий за собой последующие патологические каскады. К сожалению, эта тематика на сегодняшний день представляется новой и недостаточно изученной, что, на наш взгляд, указывает на необходимость дальнейшего скрупулезного ее исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клинические проявления и лечение). — М.: Лика; 2015. — 166 с. [Shevchenko YuL, Stoyko YuM, Gudymovich VG. *Disfunktsiya i povrezhdenie endoteliya (patofiziologiya, diagnostika, klinicheskie proyavleniya i lechenie)*. Moscow: Lika; 2015. 166 p. (In Russ).]
2. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol*. 1896;19(4):312–326. Doi: 10.1113/jphysiol.1896.sp000596.
3. 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):627–643. Doi: 10.1114/1.134.
4. Michel CC. Starling: the formulation of his hypothesis of microvascular fluid exchange and its significance after 100 years. *Exp Physiol*. 1997;82(1):1–30. Doi: 10.1113/expphysiol.1997.sp004000.
5. Bennett HS. Morphological aspects of extracellular polysaccharides. *J Histochem Cytochem*. 1963;11:14–23. Doi: 10.1177/11.1.14.
6. Hooke R. *Micrographia — some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses with observations and inquiries thereupon*. London: John Martin and James Allestry; 1665. Doi: 10.5962/bhl.title.904.
7. Rambourg A, Neutra M, Leblond CP. Presence of a "cell coat" rich in carbohydrate at the surface of cells in the rat. *Anat Rec*. 1966;154(1):41–71. Doi: 10.1002/ar.1091540105.
8. Vink H, Duling BR. Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries. *Circ Res*. 1996;79(3):581–589. Doi: 10.1161/01.res.79.3.581.
9. 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):239–255. Doi: 10.1006/jsbi.2002.4441.
10. Ainslie KM, Garanich JS, Dull RO, Tarbell JM. Vascular smooth muscle cell glycocalyx influences shear stress-mediated contractile response. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(1):242–249. Doi: 10.1152/jappphysiol.01006.2003.
11. Kang H, Liu M, Fan Y, Deng X. A potential gravity-sensing role of vascular smooth muscle cell glycocalyx in altered gravitational stimulation. *Astrobiology*. 2013;13(7):626–636. Doi: 10.1089/ast.2012.0944.
12. Ebong EE, Macaluso FP, Spray DC, et al. Imaging the endothelial glycocalyx *in vitro* by rapid freezing/freeze substitution transmission electron microscopy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(8):1908–1915. Doi: 10.1161/ATVBAHA.111.225268.
13. van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res*. 2003;92(6):592–594. Doi: 10.1161/01.RES.0000065917.53950.75.
14. Горшков А.Ю., Бойцов С.А. Эндотелиальный гликокаликс — потенциальный сосудистый биомаркер: диагностическая и терапевтическая мишень сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2015. — Т.14. — №6 — С. 87–92. [Gorshkov AYU, Boitsov SA. Endotelial'nyi glikokaliks — potentsial'nyi sosudistykh biomarker: diagnosticheskaya i terapevticheskaya misheň 'serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2015;14(6):87–92. (In Russ).]
15. van den Berg BM, Nieuwdorp M, Stroes ES, Vink H. Glycocalyx and endothelial (dys) function: from mice to men. *Pharmacol Rep*. 2006;58 Suppl:75–80.
16. Broekhuizen LN, Mooij HL, Kastelein JJ, et al. Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(1):57–62. Doi: 10.1097/MOL.0b013e328321b587.
17. Rehm M, Zahler S, Lötsch 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):1211–1223. Doi: 10.1097/0000542-200405000-00025.
18. Pahakis MY, Kosky JR, Dull RO, Tarbell JM. The role of endothelial glycocalyx components in mechanotransduction of fluid shear stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;355(1):228–233. Doi: 10.1016/j.bbrc.2007.01.137.
19. Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation *in vivo*. *Diabetes*. 2006;55(2):480–486. Doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1103.
20. Lopez-Quintero SV, Cancel LM, Pierides A, et al. High glucose attenuates shear-induced changes in endothelial hydraulic conductivity by degrading the glycocalyx. *PLoS One*. 2013;8(11):e78954. Doi: 10.1371/journal.pone.0078954.
21. Reyes-Soffer G, Holleran S, Di Tullio MR, et al. Endothelial function in individuals with coronary artery disease with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010;59(9):1365–1371. Doi: 10.1016/j.metabol.2009.12.023.
22. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(5):H1672–H1680. Doi: 10.1152/ajpheart.00832.2003.
23. Bruegger D, Rehm M, Jacob M, et al. Exogenous nitric oxide requires an endothelial glycocalyx to prevent postischemic coronary vascular leak in guinea pig hearts. *Crit Care*. 2008;12(3):R73. Doi: 10.1186/cc6913.
24. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*. 2007;107(5):776–784. Doi: 10.1097/01.anes.0000286984.39328.96.
25. Rehm M, Bruegger D, Christ F, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2007;116(17):1896–1906. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684852.

26. Bruegger D, Rehm M, Abicht J, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx during cardiac surgery: on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(6):1445–1447. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.063.
27. Lewis JC, Taylor RG, Jones ND, et al. Endothelial surface characteristics in pigeon coronary artery atherosclerosis. I. Cellular alterations during the initial stages of dietary cholesterol challenge. *Lab Invest.* 1982;46(2):123–138.
28. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation.* 2000;101(13):1500–1502. Doi: 10.1161/01.cir.101.13.1500.
29. van den Berg BM, Spaan JA, Rolf TM, Vink H. Atherogenic region and diet diminish glycocalyx dimension and increase intima-to-media ratios at murine carotid artery bifurcation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(2):H915–H920. Doi:10.1152/ajpheart.00051.2005.
30. Marechal X, Favory R, Joulin O, et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock.* 2008;29(5):572–576. Doi: 10.1097/SHK.0b013e318157e926.
31. Kharabi Masouleh B, Ten Dam GB, Wild MK, et al. Role of the heparan sulfate proteoglycan syndecan-1 (CD138) in delayed-type hypersensitivity. *J Immunol.* 2009;182(8):4985–4993. Doi: 10.4049/jimmunol.0800574.
32. Ostrowski SR, Gaini S, Pedersen C, Johansson PI. Sympathoadrenal activation and endothelial damage in patients with varying degrees of acute infectious disease: an observational study. *J Crit Care.* 2015;30(1):90–96. Doi:10.1016/j.jcrc.2014.10.006.
33. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg.* 2011;254(2):194–200.
34. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of inflammation in heart failure. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(6):27. Doi: 10.1007/s11883-017-0660-3.