

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ГЛИКОКАЛИКСА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ОЖОГАМИ

Преснякова М.В.¹, Загреков В.И.¹, Галова Е.А.¹, Пушкин А.С.¹, Ашкинази В.И.¹,
Костина О.В.¹

¹ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: presnyakova@list.ru

Целью работы было изучить взаимосвязь уровня сывороточных/плазменных компонентов эндотелиального гликокаликса (ЭГ) с нарушениями системы гемостаза и установить диагностические и прогностические возможности их определения у пациентов с тяжелой термической травмой в острый период ожоговой болезни. Состояние ЭГ и системы гемостаза изучено у 35 пациентов (28 мужчин и 7 женщин) средней возрастной группы (43±16 лет), получивших термическую травму на площади более 32% (49,4±18,3%) поверхности тела, сопровождающуюся развитием ожогового шока, из них 7 человек умерли. Тяжелая термическая травма вызывает выраженное повреждение ЭГ. Биологические маркеры, свидетельствующие о его деградации, регистрировались на протяжении всего острого периода ожоговой болезни. Проведение корреляционного анализа показало, что усиление выделения компонентов ЭГ в сыворотку/плазму в острый период ожоговой болезни оказывает модулирующее действие на гемостазиологический профиль тяжелообожженных. Увеличение концентрации гиалуроновой кислоты ассоциировалось с нарушениями системы гемостаза протромбогенного характера, тромбомодулина и синдекана-1 с развитием коагулопатии и угнетением противосвертывающих механизмов. В результате проведения ROC-анализа установлено, что повышение концентрации тромбомодулина $\geq 36,4$ пг/л на 2-е сутки и синдекана-1 $\geq 8,76$ нг/л на 3-и сутки после ожога является типичным для неблагоприятного течения ожоговой болезни. Тяжелая термическая травма сочетается с выраженным повреждением ЭГ. Повреждение ЭГ сопровождается разнонаправленными изменениями гемостазиологического профиля тяжелообожженных. Повышение концентрации в крови компонентов ЭГ может выступать в качестве предикторов неблагоприятного течения тяжелой термической травмы.

Ключевые слова: эндотелиальный гликокаликс, синдекан-1, тромбомодулин, гиалуроновая кислота, система гемостаза, ожог.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DETERMINATION OF ENDOTHELIAL GLYCOCALYX COMPONENTS IN PATIENTS WITH SEVERE BURNS

Presnyakova M.V.¹, Zagrekov V.I.¹, Galova E.A.¹, Pushkin A.S.¹, Ashkinazi V.I.¹,
Kostina O.V.¹

¹FGBOU VO «PIMU» of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, e-mail: presnyakova@list.ru

To study the relationship between the level of serum/plasma components of the endothelial glycocalyx (EG) and disorders of the hemostasis system and to evaluate the diagnostic and prognostic possibilities of their determination in patients with severe thermal injury in the acute period of burn disease. The state of EG and the hemostasis system was studied in 35 patients (28 men and 7 women) of the middle age group (43±16 years) who received thermal injury on an area of more than 32% (49.4±18.3%) of the body surface, accompanied by the development of a burn injury. shock, of which 7 people died. Severe thermal injury causes pronounced damage to the EG. Biological markers indicating its degradation were recorded throughout the acute period of burn disease. Correlation analysis showed that increased release of EG components into serum/plasma during the acute period of burn disease has a modulating effect on the hemostasiological profile of severely burned patients. An increase in the concentration of hyaluronic acid was associated with disorders of the hemostasis system of a prothrombotic nature, thrombomodulin and syndecan-1 – with the development of coagulopathy and inhibition of anticoagulant mechanisms. As a result of the ROC analysis, it was found that an increase in the concentration of thrombomodulin ≥ 36.4 pg/l on the 2nd day and syndecan-1 ≥ 8.76 ng/l on the 3rd day after the burn is typical for an unfavorable course of burn disease. Severe thermal injury is combined with severe damage to the EG. Damage to the EG is accompanied by multidirectional changes in the hemostasiological profile of severely burned patients. An increase in the concentration of EG components in the blood can act as predictors of an unfavorable course of severe thermal injury.

Keywords: endothelial glycocalyx, syndecan-1, thrombomodulin, hyaluronic acid, hemostasis system, burn.

Тяжелая термическая травма вызывает в организме развитие таких патологических системных процессов, как воспаление, оксидативный стресс, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, которые, в свою очередь, являются индукторами гипоксии, плазмопотери, гипотермии, вызывают нарушения микроциркуляции, развитие полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений [1]. Неотъемлемой частью патофизиологии обожженных является повреждение эндотелиального гликокаликса (ЭГ), который регулирует адгезию/активацию тромбоцитов и лейкоцитов, передачу сигналов эндотелиальных клеток в условиях воспаления, способствуя поддержанию антикоагулянтного фенотипа эндотелиальной поверхности. Помимо этого, ЭГ предотвращает адгезию тромбоцитов к поверхности эндотелия и противодействует микротромбозу, укрывая антитромбин III и тромбомодулин в своем плазменном слое [2]. Нарушение ЭГ рассматривается как одна из ключевых причин сосудистой утечки и клинических исходов после тяжелой термической травмы [3]. Установлено, что в ряде случаев циркулирующие уровни продуктов распада/пролития ЭГ имеют диагностическое или прогностическое значение в течении отдельных заболеваний [4]. Так, пролитие ЭГ коррелирует с плохим исходом у пациентов с тяжелой механической травмой и сепсисом [5]. Для оценки повреждения ЭГ у пациентов с травмой используются различные плазменные биомаркеры, чаще всего синдекан-1, а также тромбомодулин, гиалуроновая кислота, гепарансульфат и хондроитинсульфат, которые являются его ключевыми компонентами. Было обнаружено повышение всех этих белков в крови после механической травмы [6].

В то время как успехи в понимании повреждения ЭГ в патофизиологии при тупой и проникающей травме являются многообещающими, роль пролития ЭГ в патогенезе ожоговой болезни мало изучена. Кроме того, практически отсутствует информация о взаимосвязи у тяжелообожженных дегградации ЭГ с нарушениями системы гемостаза, которые являются одним из основных звеньев патогенеза ожоговой болезни.

Цель работы: изучить взаимосвязь уровня сывороточных/плазменных компонентов эндотелиального гликокаликса (ЭГ) с нарушениями системы гемостаза и оценить диагностические и прогностические возможности их определения у пациентов с тяжелой термической травмой в острый период ожоговой болезни.

Материалы и методы исследования. Состояние ЭГ и системы гемостаза изучено у 35 пациентов (28 мужчин и 7 женщин) средней возрастной группы (43 ± 16 лет), получивших термическую травму на площади более 32% ($49,4 \pm 18,3\%$) поверхности тела, сопровождающуюся развитием ожогового шока, из них 7 человек умерли. Основными критериями включения пациентов в исследование были: возраст 18–65 лет, ожог II степени на площади более 20%, III степени на площади более 10%, подписанное больным

информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты находились на лечении в Университетской клинике Приволжского исследовательского медицинского университета. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено локальным этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. Результаты исследования сравнивали с показателями контрольной группы условно здоровых добровольцев ($n=25$, 39 ± 18 лет).

Забор крови, ее стабилизация и получение плазмы для исследований осуществлялись согласно общепринятым требованиям для оценки системы гемостаза. Гемостазиологические показатели (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), концентрация фибриногена (Фг), Д-димера (Д-д), активность антитромбина III (АТIII), протеина С (ПрС), плазминогена (Пг), альфа₂-антиплазмина (α_2 АП), фактора фон Виллебранда (ФВ), антиген фактора XIII (XIIIф)) были определены на анализаторе гемокоагуляции ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием стандартных наборов. Состояние вязко-эластических свойств кровяного сгустка было изучено согласно стандартной методике на тромбоэластографе ТЭГ 5000 («Haemoscope Corporation», США) [6]. Измерение тромбоэластографических параметров выполнялось на цитратных образцах крови с добавлением активатора коалина (режим ТЭГ– citrated kaolin). Были получены все показатели кинетики свертывания, выдаваемые этой программой, статистическому анализу подверглись показатели ТЭГ: R, K, а, MA, G. Концентрацию синдекана-1 (Сд-1), растворимого тромбомодулина (рТМ) и гиалуроновой кислоты (ГК) определяли методом ИФА (производитель Clond-Clone Corp.(США)) на анализаторе Multiscan (Австрия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica6.0 (StatSoft, Inc.). Для проверки статистических гипотез использовали: U-критерий Манна–Уитни, коэффициенты корреляции Спирмена и гамма. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05. Количественные характеристики признаков представлены медианой (Me), первым и третьим квартилем (Q_1 и Q_3 соответственно).

Для расчета пороговых значений и диагностической эффективности и прогностической значимости показателей ЭГ проводили ROC-анализ. Анализировали следующие параметры: AUC (area under curve) – площадь под кривой (характеризует диагностическую ценность показателя (0,9–1,0 – отличная; 0,8–0,9 – очень хорошая; 0,7–0,8 – хорошая, 0,6–0,7 – средняя, 0,6 и меньше – неудовлетворительная)), чувствительность и специфичность теста, критические значения («cut-off point») показателей.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ полученных результатов показал, что тяжелая термическая травма вызывает выраженное повреждение ЭГ. Изменения уровня

биологических маркеров, свидетельствующие о его деградации, регистрировались на протяжении всего острого периода ожоговой болезни.

В общей группе пациентов динамические изменения уровня медианы концентрации Сд-1 носили волнообразный характер. Резкий подъем значений, превышающий таковые в контроле более чем в 5 раз, был отмечен в период шока (1-е сутки после травмы) и в начальную фазу септикотоксемии (11-е сутки). Со 2-х по 6-е сутки значения медианы показателя превышали контрольные значения практически в 2 раза (табл. 1).

Сд-1 – трансмембранный гепарансульфатпротеогликан, уровень которого в сыворотке крови служит глобальным суррогатным параметром для оценки повреждения ЭГ. В современной научной литературе Сд-1 рассматривается в качестве биомаркера для выявления ранних признаков дисфункции почек, печени и свертывающей системы крови. Повышение уровня Сд-1 при механических травмах и сепсисе ассоциируется с воспалением, коагулопатией и повышенной смертностью [7, 8]. Увеличение его концентрации в сыворотке крови взаимосвязано с дозировкой вазопрессорной поддержки, дисфункцией микроциркуляции и обладает сильной дискриминационной способностью для прогнозирования развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) при сепсисе [9, 10].

Таблица 1

Динамика уровня компонентов гликокаликса у пациентов с тяжелой термической травмой в острый период ожоговой болезни ((Me (Q₁;Q₃))

Показатель	Сутки после ожога					Контроль
	1-е	2-е	3-и	6-е	11-е	
Синдекан-1, нг/мл	5,0* [1,11;16,4]	2,2* [0,36;9,9]	2,1* [0,6;5,1]	2,7* [1,9;6,5]	5,3* [3,0;8,3]	1,05 [0,9;1,34]
Тромбомодулин, пг/мл	32,6* [21,2;45,4]	29,1* [18,4;36,4]	29,4* [18,6;42,1]	40,1* [22,4;38,7]	31,0* [21,1;35,3]	18,7 [15,9;20,9]
Гиалурионовая кислота, нг/мл	15,3* [11,4;33,0]	14,8* [11,6;39,5]	24,8* [13,8;33,7]	24,5* [12,7;36,6]	23,5* [11,7;37,4]	5,47 [4,25;8,5]

Примечание: * – статистическая значимость различий с уровнем в контрольной группе.

Концентрация рТМ с 1-х по 11-е сутки после ожога была стабильно высокой, превышая значения физиологической нормы в 1,5–2 раза (табл. 1).

ТМ является гликопротеином и служит кофактором для тромбин-опосредованной активации протеина С – основного антикоагулянта, снижающего образование тромбина.

Кроме того, ТМ обладает антиапоптотической и антифибринолитической активностью и играет важную роль в ослаблении воспалительных реакций за счет ингибирования путей комплемента, нейтрализации эндотоксина, секвестрации и деградации ядерного белка HMGB1. Повышение его концентрации в плазме взаимосвязано с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, инфекции, сепсиса и тромбоза глубоких вен [11–13].

В изучаемый период отмечалось усиленное выделение гликокаликсом ГК. На 1-е и 2-е сутки после ожоговой травмы значения показателя возросли по сравнению с контролем в 3 раза, в период с 3-х по 11-е сутки – более чем в 4,3 раза (табл. 1).

ГК – известный компонент ЭГ, который имеет широкий спектр функций. ГК участвует в клеточной сигнализации, репарации ран, регенерации тканей, морфогенезе, организации матрикса и обладает такими уникальными физико-химическими свойствами, как биосовместимость, биodeградируемость, мукоадгезивность, гигроскопичность и вязкоупругость [14]. ГК является неотъемлемой частью проницаемости сосудов за счет отталкивания или замедления прохождения белка и макромолекул. При патологических состояниях ГК помогает ограничить адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию и таким способом регулирует воспаление и тромбоз. Повышение концентрации ГК в плазме признается в качестве надежного биомаркера функционального состояния эндотелия при сепсисе и сахарном диабете. При этих заболеваниях пролитие ГК способствует обострению болезни [15].

Проведение корреляционного анализа показало, что усиление выделения компонентов гликокаликса в острый период ожоговой болезни ассоциировано с гемостазиологическими нарушениями у тяжелообожженных.

Увеличение концентрации ГК ассоциировалось с нарушениями системы гемостаза протромбогенного характера. Была выявлена взаимосвязь ГК с коагуляционно-ассоциированными маркерами: гиперфибриногенемией ($r=0,58$; $p<0,05$), возрастанием активности фактора фон Виллебранда ($r=0,42$; $p<0,05$), усилением плотности сгустка крови (МА) по данным тромбозластографии ($r=0,45$; $p<0,05$), а также уменьшением активности антигена фибрин-стабилизирующего фактора (XIIIф) ($r=-0,46$; $p<0,05$).

Повышенный уровень в плазме крови Сд-1 и рТм был сопряжен с более глубокими изменениями гемостазиологического профиля, которые свидетельствовали о развитии коагулопатии.

Усиление выделения Сд-1 коррелировало с удлинением АЧТВ ($r=0,52$, $p<0,05$) и ТВ ($r=0,60$, $p<0,05$), снижением плотности фибринового сгустка (МА) ($r=-0,57$, $p<0,05$), активности основных физиологических антикоагулянтов АТШ ($r=-0,65$, $p<0,05$) и ПрС ($r=-$

0,64, $p < 0,05$), плазминогена ($r = -0,74$, $p < 0,05$), увеличением концентрации Д-димера ($r = 0,50$, $p < 0,05$).

Спектр, выраженность и направленность ассоциативных связей рТМ были аналогичны аналогичным параметрам Сд-1. Выявлена взаимосвязь возрастания уровня рТМ с удлинением АЧТВ ($r = 0,47$; $p < 0,05$), снижением содержания фибриногена ($r = -0,49$; $p < 0,05$), плотности кровяного сгустка (МА) ($r = -0,40$; $p < 0,05$), активности компонентов противосвертывающей системы: АТШ ($r = -0,67$; $p < 0,05$), ПрС ($r = -0,58$; $p < 0,05$), Пг ($r = -0,56$; $p < 0,05$), увеличением концентрации Д-димера ($r = 0,41$; $p < 0,05$).

На основе полученных данных нами была предпринята попытка оценки прогностических возможностей компонентов гликокаликса. Выделены 2 группы пациентов: с благоприятным (группа 1, $n = 28$) и неблагоприятным (группа 2, $n = 7$) течением ожоговой болезни. Критерием неблагоприятного исхода была смерть пациента.

Проведение сравнительного анализа концентраций компонентов гликокаликса между группами пациентов выявило более выраженное пролитие гликокаликса в группе 2.

В частности, изучение динамических изменений содержания Сд-1 в зависимости от исхода ожоговой болезни выявило повышение показателя в группе 2 по сравнению с физиологической нормой в 9–30 раз и группой 1 – в 4–7 раз (табл. 2).

Таблица 2

Динамика компонентов гликокаликса у пациентов с тяжелой термической травмой в зависимости от исхода ожоговой болезни (Me (Q₁;Q₃))

Показатель	Группа	Сутки после ожога					Контроль
		1-е	2-е	3-и	6-е	11-е	
Синдекан, нг/мл	1	3,90* [0,72;14,5]	1,40* [0,1;5,3]	1,60* [0,2;4,0]	2,50* [1,8;6,5]	4,90* [2,6;7,5]	1,05 [0,9;1,34]
	2	16,1* ** [4,5;44,8]	9,90* ** [6,4;14,5]	9,10* ** [3,7;24,0]	18,7* ** [5,5;31,9]	32,1* ** [12,8;39,2]	
Тромбомодулин, пг/мл	1	21,0 [18,2;29,3]	18,2 [15,3;23,1]	20,4 [17,7;26,3]	20,9 [15,9;26,6]	21,1 [17,2;27,7]	18,7 [15,9;20,9]
	2	244* ** [37,0;614]	69,0* ** [31,4;242]	37,0* ** [25,2;56,4]	35,9* ** [30,4;477]	386* ** [159;552]	
Гиалуроновая кислота, нг/мл	1	16,4* [12,9;33,0]	14,1* [11,6;31,4]	26,6* [11,9;36,4]	25,4* [12,9;36,6]	22,2* [11,7;34,4]	5,47 [4,25;8,5]
	2	11,6* ** [11,2;34,3]	21,5* ** [11,2;71,8]	15,3* ** [8,5;30,5]	9,3* ** [4,0;129]	76,0* ** [37,1;312]	

Примечание: * – статистическая значимость различий между контрольной группой и группами 1 и 2; ** – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2.

Превышение уровня рТМ в группе 2 по сравнению с контрольной группой колебалось от 2 до 20 раз, с группой 1 – от 0,5 до 18 раз. Различия между группами 1 и 2 выявлялись на протяжении всего острого периода ожоговой болезни (табл. 2).

Содержание в плазме ГК в 1-й и 2-й группах превышало контрольные значения показателя с 1-х по 11-е сутки после ожога. С 1-х по 6-е сутки значения ГК в группе 2 были достоверно ниже по сравнению с группой 1, в то время как на 11-е сутки более высокие значения показателя были свойственны умершим пациентам (табл. 2).

Проведение корреляционного анализа выявило взаимосвязь повышения концентрации Сд-1 и рТМ с 1-х по 11-е сутки после термической травмы с исходом ожоговой болезни. Максимальная сила связи была выявлена для рТМ на 2-е сутки ($\gamma=0,73$; $p<0.05$), для Сд-1 – на 3-и сутки после ожога ($\gamma=0,78$; $p<0.05$).

С применением ROC-анализа были рассчитаны концентрации Сд-1 и рТМ, имеющие значение в прогнозировании неблагоприятного течения ожоговой болезни в ранние сроки после травмы (табл. 3). Было установлено, что повышение концентрации рТМ $\geq 36,4$ пг/л на 2-е сутки и СД-1 $\geq 8,76$ нг/л на 3-и сутки после ожога является типичным для неблагоприятного течения ожоговой болезни.

Таблица 3

Операционные характеристики тестов определения концентрации синдекана-1 и растворимого тромбомодулина у пациентов с тяжелой термической травмой с целью прогнозирования неблагоприятного течения ожоговой болезни (результаты ROC-анализа)

Операционные характеристики теста	Тромбомодулин, пг/мл	Синдекан-1, нг/мл
Точка разделения	36,4	8,76
Чувствительность, %	99	60
Специфичность, %	56	70
AUS с 95% ДИ	0,895±0,107	0,834±0,067
Прогностичность положительного результата, (PVP), %	67	60

Прогностичность отрицательного результата (PVN), %	92	90
--	----	----

Выводы

1. Тяжелая термическая травма вызывает выраженное повреждение эндотелиального гликокаликса. Биологические маркеры его деградации выявляются на протяжении всего острого периода ожоговой болезни. Неблагоприятное течение ожоговой болезни сопровождается более высокими концентрациями компонентов гликокаликса в крови.

2. Пролитие гликокаликса сопровождается гемостазиологическими нарушениями у тяжелообожженных. Возрастание концентрации ГК взаимосвязано с усилением прокоагулянтной активности системы гемостаза, в то время как повышение уровней рТМ и СД-1 сопряжено с развитием коагулопатии и угнетением противосвертывающих механизмов.

3. Повышение концентрации в крови компонентов гликокаликса имеет прогностическую ценность у пациентов с тяжелой термической травмой. Концентрации растворимого тромбомодулина $\geq 36,4$ пг/л на 2-е сутки и синдекана-1 $\geq 8,76$ нг/л на 3-и сутки после ожога могут выступать в качестве предикторов неблагоприятного течения ожоговой болезни.

Список литературы

1. Ball R.L., Keyloun J.W., Brummel-Ziedins K. et al. Burn-Induced Coagulopathies: a Comprehensive Review. Shock. 2020. vol. 54. no. 2. P. 154-167. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001484.
2. Hahn R. Glykokalyx en aktiv del av endotelet - Viktigt lager med många funktioner för att skydda kroppen (Glycocalyx is an active part of the endothelium). Lakartidningen. 2016. vol. 13. P. 113.
3. Richter R.P., Payne G.A., Ambalavanan N., Gaggar A., Richter J.R. The endothelial glycocalyx in critical illness: A pediatric perspective. Matrix Biol Plus. 2022. vol. 9. no. 14. P. 100106. DOI: 10.1016/j.mplus.2022.100106.
4. Vassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Orfanos S.E. Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome. Int. J. Mol. Sci. 2020. vol. 21. no. 22. P. 8793. DOI: 10.3390/ijms21228793.

5. Naumann D.N., Hazeldine J., Davies D.J., Bishop J., Midwinter M.J., Belli A., Harrison P., Lord J.M. Endotheliopathy of Trauma is an on-Scene Phenomenon, and is Associated with Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Prospective Observational Study. *Shock*. 2018. vol. 49. no. 4. P. 420-428. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000999.
6. Rahbar E., Cardenas J.C., Baimukanova G., Usadi B., Bruhn R., Pati S., Ostrowski S.R., Johansson P.I., Holcomb J.B., Wade C.E. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. *J. Transl. Med.* 2015. vol. 12. no. 13. P. 117. DOI: 10.1186/s12967-015-0481-5.
7. Pape T., Hunkemöller A.M., Kümpers P., Haller H., David S., Stahl K. Targeting the "sweet spot" in septic shock - A perspective on the endothelial glycocalyx regulating proteins Heparanase-1 and -2. *Matrix Biol Plus*. 2021 vol. 2. no. 12. P. 100095. DOI: 10.1016/j.mbplus.2021.100095.
8. Suzuki K., Okada H., Sumi K., Tomita H., Kobayashi R., Ishihara T., Kakino Y., Suzuki K., Yoshiyama N., Yasuda R., Kitagawa Y., Fukuta T., Miyake T., Okamoto H., Doi T., Yoshida T., Yoshida S., Ogura S., Suzuki A. Serum syndecan-1 reflects organ dysfunction in critically ill patients. *Sci Rep*. 2021. vol. 23. no. 11 (1). P. 8864. DOI: 10.1038/s41598-021-88303-7.
9. Drost C.C., Rovas A., Kümpers P. Protection and rebuilding of the endothelial glycocalyx in sepsis - Science or fiction? *Matrix Biol Plus*. 2021. vol. 3. no. 12. P. 100091. DOI: 10.1016/j.mbplus.2021.100091.
10. Keyloun J.W., Le T.D., Pusateri A.E., Ball R.L., Carney B.C., Orfeo T., Brummel-Ziedins K.E., Bravo M.C., McLawhorn M.M., Moffatt L.T., Shupp J.W.; and the SYSCOT study group. Circulating Syndecan-1 and Tissue Factor Pathway Inhibitor, Biomarkers of Endothelial Dysfunction, Predict Mortality in Burn Patients. *Shock*. 2021. vol. 1. no. 56 (2). P. 237-244. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001709.
11. Giri H., Panicker S.R., Cai X., Biswas I., Weiler H., Rezaie A.R. Thrombomodulin is essential for maintaining quiescence in vascular endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2021. vol. 16. no. 118 (11). P. 2022248118. DOI: 10.1073/pnas.2022248118.
12. Britten M.W., Lümers L., Tominaga K. et al. Glycocalyx components affect platelet function, whole blood coagulation, and fibrinolysis: an in vitro study suggesting a link to trauma-induced coagulopathy. *BMC Anesthesiol*. 2021. vol. 19. no. 21 (1). P. 83. DOI: 10.1186/s12871-021-01300-1.
13. Cheng X., Sun B., Liu S., Li D., Yang X., Zhang Y. Identification of thrombomodulin as a dynamic monitoring biomarker for deep venous thrombosis evolution. *Exp. Ther. Med*. 2021. vol. 21. no. 2. P. 142. DOI: 10.3892/etm.2020.9574.
14. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)*. 2018. vol. 10. no. 7. P. 701. DOI: 10.3390/polym10070701.

15. Dogné S., Flamion B. Endothelial Glycocalyx Impairment in Disease: Focus on Hyaluronan Shedding. *Am. J. Pathol.* 2020. vol. 190. no. 4. P. 768-780. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.11.016.