

## МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЛИКОКАЛИКСА ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Воробьева А.П.<sup>2</sup>, Быков Ю.В.<sup>1,2</sup>, Батурин В.А.<sup>1</sup>, Муравьева А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: a.v.955@yandex.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», Ставрополь

В данном обзоре представлена характеристика роли гипергликемии в патогенезе развития сосудистых осложнений сахарного диабета (СД). СД является одной из наиболее распространенных эндокринопатий у детей и взрослых. Диабетическая нейропатия, нефропатия и ретинопатия являются осложнениями СД, которые, по современным данным, связаны с развитием эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальный гликокаликс (ЭГ) - это общий термин для полисахаридных белковых комплексов, покрывающих поверхность эндотелиальных клеток сосудов. Считается, что повреждение слоя ЭГ является начальной стадией развития воспаления. Оценка повреждения ЭГ может использоваться в качестве маркера сосудистого повреждения, что представляет собой клинически полезный инструмент для оценки и прогнозирования многих хронических заболеваний. Современные методы оценки ЭГ при СД основаны на принципах измерения циркулирующих компонентов ЭГ и видеомикроскопической оценке. Повреждение ЭГ может увеличивать концентрацию в крови или плазме нескольких компонентов ЭГ, таких как гепарансульфат, гиалуроновая кислота и синдекан, эндокан, гликозаминогликаны и др. Уровни этих молекул в плазме могут быть использованы в качестве чувствительных маркеров деградации ЭГ при СД.

Ключевые слова: гликокаликс, сахарный диабет, синдекан, эндокан, гликозаминогликаны, ангиопоэтины.

## MARKERS OF GLYCOCALYX DAMAGE IN COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS

Vorobyeva A.P.<sup>2</sup>, Bykov Yu.V.<sup>1,2</sup>, Baturin V.A.<sup>1</sup>, Muravyeva A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: a.v.955@yandex.ru;

<sup>2</sup>City Children's Clinical Hospital named G.K. Filippisky, Stavropol

This review describes the role of hyperglycemia in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus (DM). DM is one of the most common endocrinopathies in children and adults. Diabetic neuropathy, nephropathy and retinopathy are complications of DM, which, according to modern data, are associated with the development of endothelial dysfunction. Endothelial glycocalyx (EG) is a general term for polysaccharide protein complexes covering the surface of vascular endothelial cells. It is believed that damage to the EG layer is the initial stage of the development of inflammation. The assessment of EG damage can be used as a marker of vascular damage, which is a clinically useful tool for assessing and predicting many chronic diseases. Modern methods of EG assessment in DM are based on the principles of measurement of circulating components of EG and video microscopic assessment. Damage to the EG can increase the concentration in the blood or plasma of several components of the EG, such as heparan sulfate, hyaluronic acid and syndecan, endocan, glycosaminoglycans, etc. The plasma levels of these molecules can be used as sensitive markers of EG degradation in DM.

Keywords: glycocalyx, diabetes mellitus, syndecan, endoxan, glycosaminoglycans, angiopoietins.

Сахарный диабет (СД) – это достаточно большая группа метаболических заболеваний (по современной классификации существуют 4 основных вида СД), которые характеризуются хронической гипергликемией, которая возникает в результате нарушения секреции или функции инсулина или того и другого вместе [1]. Хроническая гипергликемия по ходу течения СД, как правило, сопровождается выраженным повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов и тканей, а именно развитием микро- (диабетические

ретинопатии, нефропатии и невропатии) и макрососудистых (сердечно-сосудистые нарушения) осложнений [2].

Следует отметить, что в патогенезе всех сосудистых осложнений СД участвуют в основном одни и те же механизмы. Одним из основных является повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) [3, с. 126]. Современными доклиническими и клиническими исследованиями показано, что ЭД повсеместно присутствует у пациентов с СД 1 и СД 2 типов на разных этапах заболевания (включая и диабетические осложнения), а также в экспериментальных моделях СД [4]. Считается, что ЭД - это достаточно ранний и надёжный предиктор микро- и макрососудистых осложнений, связанных с СД [4]. Причиной ЭД долгое время считалась сама эндотелиальная клетка (ЭК), точнее ее функциональное нарушение, несмотря на тот факт, что еще в 50-х годах прошлого века на поверхности ЭК уже было обнаружено некое «однородное нечеткое покрытие», которому в то время исследователи не придали особого значения [5]. Это образование, состоящее из гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов и являющееся интегральной частью эндотелия, со временем получило название «гликокаликс» и на сегодняшний день является предметом для актуальных исследований и дискуссий [6].

Согласно современным представлениям, эндотелиальный гликокаликс (ЭГ) представляет собой гелеобразный надмембранный комплекс, состоящий из многих компонентов, среди основных выделяют: протеогликаны, гликопротеины, белки, связанные с поверхностью эндотелия или располагающиеся относительно свободно в надклеточном пространстве между мембраной ЭК и жидкой частью крови [6]. Показано, что основополагающими компонентами ЭГ являются именно гликопротеины с остатками сиаловой кислоты на концах и протеогликаны с боковыми цепями гликозаминогликанов (ГАГ) [7]. ГАГ, которые были обнаружены на поверхности ЭК, включают: гепарансульфат (ГС), хондроитинсульфат (ХС) и гиалуроновую кислоту (ГК) [7]. На данный момент хорошо известно, что два семейства молекул клеточной поверхности – синдеканы (СИН) и глипиканы (ГЛИ) – составляют основной белковый скелет ЭГ [7]. ЭГ представляет собой достаточно хрупкую структуру, которая легко повреждается при многочисленных воспалительных и ишемических повреждениях, что приводит к дисфункциям эндотелия, характеризующимся повышенной проницаемостью сосудов, нарушенной вазодилатацией, усиленными взаимодействиями «лейкоцит - эндотелий», тромбозом и воспалением сосудов [8]. Достаточно давно было отмечено, что уплотнение ЭГ, появление циркулирующих в плазме крови ГС, ГК или хондроитина служат специфическими маркерами повреждения ЭГ [9]. Некоторые исследователи называют это «линькой», «слущиванием» ЭГ или «слущивающим стрессом» (shear-stress) [9].

Цель работы – провести анализ современной научной литературы, описывающей повреждение ЭГ при СД; выявить маркеры повреждения ЭГ, которые будут наиболее информативными для ранней диагностики диабетических осложнений.

Материалы и методы – поиск научной информации проводили в отечественной (E-Library) и зарубежных базах данных (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection).

### **Особенности деструкции гликокаликса при сахарном диабете**

Несмотря на большое количество исследований по данной тематике, можно резюмировать, что механизмы деградации ЭГ при СД 1 и 2 типов и диабетических осложнениях на сегодняшний день изучены недостаточно хорошо [10]. Однако в настоящее время участие трех основных факторов (или триггеров) в деструкции ЭГ при СД получило экспериментальную поддержку [11]. Согласно обзору современных научных данных, этими факторами являются: 1) активные формы кислорода (АФК), как проявление оксидативного стресса; 2) конечные продукты гликирования (КПГ) и 3) активация гепараназы (ГПЗ) и гиалуронидазы (ГИЗ) [11]. Помимо хорошо известных триггеров – АФК и КПГ, которые обычно вызывают практически все известные диабетические осложнения, только недавно была раскрыта патофизиологическая роль ГПЗ и ГИЗ в разрушении ЭГ при СД и его осложнениях [12]. Известно, что ГПЗ в основном секретруется макрофагами и эндотелин-активированными подоцитами и, по-видимому, непосредственно вовлечена в процесс деградации ЭГ, приводящий к диабетической нефропатии [13]. Например, было показано, что ингибирование моноцитарного белка-хемоаттрактанта-1 восстанавливает ЭГ в мышечной модели комбинированной диабетической/атеросклеротической нефропатии путем уменьшения экспрессии ГПЗ макрофагами [11].

Другими доклиническими исследованиями было продемонстрировано, что количество ГИЗ в плазме крови, измеряемое ферментативной активностью *ex vivo*, увеличивается при СД у мышей, крыс и людей [14; 15]. Кроме того, S. Dogné с соавт. показали, что у мышей с СД 2 типа, вызванным стрептозотоцином, у которых отсутствует ГИЗ1, больше толщина ЭГ, и они защищены от выделения ГК, ЭД и микроальбуминурии на ранних стадиях развития СД по сравнению с мышами, которые имели достаточное количество ГИЗ 1 [14].

Современные знания указывают на то, что ЭГ разрушается как при острой, так и при хронической гипергликемии, и что истончение ЭГ вследствие гипергликемии способствует нарушению заживления ран у пациентов с СД [16]. По другим данным, у пациентов с СД 1 типа толщина ЭГ была в 2 раза меньше, чем у здоровых добровольцев, а у пациентов с СД, осложненным микроальбуминурией, слой ЭГ был еще тоньше [17]. В том же исследовании у

пациентов СД в плазме были отмечены достаточно высокие концентрации ГК и ГИЗ вследствие повышенного слушивания поврежденного ЭГ [17].

### **Современные методы оценки гликокаликса при сахарном диабете**

В настоящее время оценка состояния ЭГ в клинических исследованиях, как правило, основана на двух основных принципах: 1) на количественном определении циркулирующих компонентов ЭГ, таких как СИН-1, гиалуронан (ГИН), ГС и ХС в плазме/сыворотке и моче в качестве индикатора выделения ЭГ, и 2) на видеомикроскопическом изучении ЭГ в сосудах микроциркуляции [18]. Более новые методы видеомикроскопии, включая спектроскопию ортогональной поляризации, визуализацию в темном поле бокового потока и падающем темном поле, позволили визуализировать микроциркуляцию и нарушения ЭГ в исследованиях *in vivo* как у взрослых, так и у новорожденных и детей [19]. Приводятся данные, что эти видеопоследовательности могут быть использованы для измерения локального микрососудистого состояния, например на основе изменений диаметра сосуда, что может служить диагностическим критерием нарушения ЭГ [20]. Одним из наиболее установленных и валидированных параметров, позволяющих оценить деструкцию ЭГ при СД и его осложнениях, является так называемая перфузируемая пограничная область, напоминающая просветную часть ЭГ, частично доступную для циркулирующих эритроцитов [20]. Косвенные доказательства возможного нарушения ЭГ у детей с СД были получены в исследованиях, изучающих гиперемическую реакцию на тепловой стимул [21] или после артериальной окклюзии [22; 23] и последовательно демонстрирующих ЭД с нарушением кровотока.

Основной метод, позволяющий оценить деструкцию ЭГ при СД, используемый в клинике – это иммуноферментный анализ, с помощью которого проводят детекцию составных компонентов ЭГ в крови, что дает возможность судить о степени дестабилизации и «шелушивания» ЭГ [24]. Современными исследованиями показано, что при деструкции ЭГ происходит не только высвобождение самих структурных компонентов ЭГ (СИН, ГИН, ГС, эндокана и др.), но и увеличение в крови концентрации адсорбированных на нем функциональных молекул (ангиопоэтина-1,2, тромбомодулина, селектина и др.) [25; 26].

### **Маркеры деструкции гликокаликса при сахарном диабете**

#### ***Синдеканы***

В настоящее время известны четыре основные СИН млекопитающих, а именно: СИН-1-4, которые кодировались различными генами [27]. СИН-1, также известный как CD138, является наиболее широко изученным представителем семейства СИН [27]. Считается, что именно СИН-1 участвует в процессах роста клеток, дифференцировки, адгезии, заживления ран и воспаления [27]. Все больше доказательств указывает на тот факт, что СИН-1 действует как отрицательный модулятор лейкоцитарно–эндотелиальных взаимодействий [27].

Показано, что уровень СИН-1, циркулирующего в кровотоке, зависит от степени эндотелиального повреждения и деструкции ЭГ, а также коррелирует с уровнями воспалительных цитокинов [28]. Совсем недавно ГК и СИН-1 были предложены в качестве специфически плазменных маркеров деструкции ЭГ при СД [17]. Установлено, что уровни СИН-1 в плазме повышаются у пациентов с СД 2 типа [29] и у пациентов с СД 1 типа с диабетической нефропатией параллельно с микроальбуминурией [30]. На крысиной модели хронического заболевания почек повышенные уровни СИН-1 в плазме сочетаются со значительным уменьшением толщины ЭГ, что измеряется с помощью атомно-силовой микроскопии [31]. Стимуляция высоким содержанием глюкозы вызвала значительную потерю СИН-1 в ЭК сосудов кишечника (50 мМ среды с высоким содержанием глюкозы) [32] и ЭК вен человека (25 мМ среды с высоким содержанием глюкозы) [33], но не изменила уровни СИН-1 в ЭК аорты крупного рогатого скота [34]. Однако Qiu с соавт. предположили, что потеря СИН-1 и глипикана-1 в ЭК клубочков почек человека, обработанных средой с высоким содержанием глюкозы (30 мМ), указывает на то, что для индуцирования потери СИН-1 и глипикана-1 в клубочковых ЭК требуются более высокие уровни глюкозы [33].

#### *Гликозаминогликаны*

Изменения концентрации ГАГ в крови у пациентов с СД были зарегистрированы еще в 1973 году: было обнаружено, что уровни ГК в плазме положительно коррелируют с уровнями гликированного гемоглобина [35]. Действительно, во время острой гипергликемии у пациентов с СД 1 типа толщина ЭГ уменьшалась на 50-80%, а концентрация ГК в плазме увеличивалась на 30-80% [36]. Это выделение ГК было напрямую связано с повышенной проницаемостью сосудов и альбуминурией, сверхактивированной коагуляцией и сниженной вазодилатацией [36]. Уменьшение слоя ЭГ в сочетании с повышенной концентрацией ГК в плазме крови также наблюдается у пациентов с СД 2 типа [37] и на моделях СД 1 типа у грызунов [37]. Кроме того, у мышей с дефицитом ГИЗ-1 необычное увеличение толщины ЭГ в сочетании со снижением выделения ГК приводит к защите функции эндотелия и клубочкового барьера при формирующемся СД [38]. Ткань почек человека продемонстрировала прогрессирующую потерю эндотелиальной ГК с формированием диабетического нефропатического поражения, что сопровождалось снижением концентраций других компонентов ЭГ на поверхности эндотелия [39]. Эндотелиально-специфическое удаление ГК сопровождалось дестабилизацией сосудов, характеризующейся вздутием капилляров, мезангиолизом и потерей эндотелиальных отверстий [39]. Это приводило к альбуминурии и вторичному гломерулосклерозу – диагностическим признакам диабетического поражения почек [40].

По другим данным, ЭК аорты свиньи, культивированные в среде с высоким содержанием глюкозы (30 мМ), демонстрировали значительное снижение общего уровня ГАГ по сравнению с клетками, выращенными в среде с нормальной глюкозой (5 мМ) [41]. Обработка ЭК аорты крупного рогатого скота и человека, ЭК микрососудов головного мозга человека, микроэндотелиальных клеток кожи человека и клубочковых ЭК человека средой с высоким содержанием глюкозы (25-30 мМ) привела к значительной потере ГС [41]. Влияние гипергликемии на ГС проявляется уже в первые 24 ч лечения и сохраняется до 2 недель наблюдения [42; 43]. Singh с соавт. продемонстрировали отсутствие изменений в уровнях глипикана-1 в клубочковых ЭК человека, обработанных средой с высоким содержанием глюкозы (25 мМ) [44].

### ***Ангиопоэтины***

Ангиопоэтины (АНГ) можно определить как факторы роста, которые контролируют развитие, восстановление и стабильность кровеносных сосудов [44]. Существует 4 различных ангиопоэтина, но двумя наиболее тщательно изученными изоформами являются АНГ1 и АНГ2 [44]. Это гликопротеины с молекулярной массой 70 кДа для АНГ1 и 57 кДа для АНГ2 [44]. Оба могут быть обнаружены в виде димеров, тримеров и тетрамеров, но АНГ1 также собирается в мультимеры более высокого порядка через свой N-концевой домен суперкластерации [44]. АНГ1 преимущественно вырабатывается и секретируется некоторыми перицитами и тромбоцитами, в то время как АНГ2 вырабатывается и сохраняется ЭК в тельцах Вейбеля–Паладе до его высвобождения в кровоток [44]. Экспрессия АНГ2 увеличивается в ответ на стимуляцию фактором роста эндотелия сосудов или во время воспаления, в ответ на воспалительные цитокины [45]. Он также активируется при гипоксии, гипергликемии и окислительном стрессе [45].

АНГ являются новым, недавно признанным классом сосудистых факторов роста, играющих существенную роль в воспалительном процессе, в том числе при диабетических осложнениях [45]. Известно, что АНГ-1 повышает структурную стабильность кровеносных сосудов, тогда как АНГ-2 вызывает дестабилизацию и увеличивает сосудистую проницаемость [45]. Нарушение регуляции АНГ было связано с диабетической ретинопатией, поскольку АНГ регулируют проницаемость гематоретинального барьера и функцию перицитов сетчатки [45]. Повышенные концентрации АНГ2 часто обнаруживаются в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком [46]. Увеличение уровней АНГ2 в стекловидном теле, по-видимому, специфично для активной диабетической ретинопатии, они не только в 15 раз выше, чем у добровольцев без СД, но и примерно в 8 раз выше, чем у пациентов с неактивной диабетической ретинопатией [46].

### **Эндоканы**

Эндокан является еще одним белком основы ЭГ и может выделяться из него при воздействии IL-1 и TNF-а [47]. Он представляет собой растворимый эндотелиальный протеогликан, который, как известно, высвобождается во время воспалительной реакции [47]. Эндокан регулирует активацию эндотелия, проницаемость и пролиферацию [47]. Поскольку эндокан влияет на воспалительные и васкулопротекторные сигналы, он может быть эффективен при атеросклерозе и является маркером эндотелиальной дисфункции, в том числе и при СД [48]. Сообщалось, что уровни эндокана были выше у пациентов с повреждением эндотелия и неоваскуляризацией, тогда как нормальные уровни обнаружены у пациентов с функционирующей эндотелиальной тканью, что может иметь важное значение при диагностике ЭД при СД [48].

### **Заключение**

Деструкция ЭГ на фоне СД может иметь важную диагностическую роль при ЭД. Несмотря на сложность оценки нарушения ЭГ при диабетических осложнениях, на сегодняшний день существуют специфические маркеры повреждения ЭГ, которые можно отследить в биологических средах, такие как синдеканы, эндоканы, гликозаминогликаны и ангиопоэтины. Данные маркеры деструкции ЭГ могут указывать на наличие различных осложнений СД (ретинопатия, нефропатия, невропатия). Включение описанных маркеров в диагностический арсенал при СД позволит улучшить профилактику и лечение диабетических осложнений и, возможно, снизить их риск возникновения по ходу данного заболевания.

### **Список литературы**

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., Галстян Г.Р., Григорян О.Р., Есаян Р.М., Калашников В.Ю., Кураева Т.Л., Липатов Д.В., Майоров А.Ю., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.В.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.С., Ярек-Мартынова И.Р. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2011. № 4 (3). С. 2-72.
2. Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence // Diabetologia. 2019. Vol. 62. no. 1. P. 3-16. DOI: 10.1007/s00125-018-4711-2.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Издательство "Универсум". 2000. 239 с.

4. Демидова Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля // Сахарный диабет. 2010. № 13 (3). С. 111-116. DOI: 10.14341/2072-0351-5498.
5. Сокологорский С.В. Гликокаликс — рождение новой клинической парадигмы // Российский журнал анестезиологии и реаниматологии. 2018. Т. 4. С. 22-29. DOI: 10.17116/anaesthesiology201804122.
6. Сокологорский С.В., Овечкин А.М. Принцип Старлинга, гликокаликс и эндотелиальный поверхностный слой. Как совместить? // Анестезиология и реаниматология. 2018. № 6. С. 5-14. DOI: 10.17116/anesthesiology20180615.
7. Власов Т.Д., Лазовская О.А., Шиманьски Д.А., Нестерович И.И., Шапорова Н.Л. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. № 19 (1). С. 5-16. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16.
8. Артемова И.А., Козлова С.Н. Клеточные биомаркеры повреждения эндотелия, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом при острых коронарных событиях // Трансляционная медицина. 2017. № 4 (1). С. 41–48.
9. Chelazzi C., Villa G., Mancinelli P. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability // Critical Care. 2015. Vol. 19. P. 26. DOI: 10.1186/s13054-015-0741-z.
10. Lemkes B.A., Nieuwdorp M., Hoekstra J.B., Holleman F. The glycocalyx and cardiovascular disease in diabetes: should we judge the endothelium by its cover // Diabetes Technol Ther. 2012. Vol. 14. P. 3–S10. DOI: 10.1089/dia.2012.0011.
11. Boels M.G.S., Koudijs A., Avramut M.C., Sol WMPJ, Wang G., van Oeveren-Rietdijk A.M., van Zonneveld A.J., de Boer H.C., van der Vlag J., van Kooten C., Eulberg D., van den Berg B.M., Ijpelaar D.H.T., Rabelink T.J. Systemic monocyte chemotactic protein-1 inhibition modifies renal macrophages and restores glomerular endothelial glycocalyx and barrier function in diabetic nephropathy // Am J. Pathol. 2017. Vol. 187. P. 2430–2440. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.07.020.
12. Hiebert L.M., Han J., Mandal A.K. Glycosaminoglycans, hyperglycemia, and disease // Antioxid Redox Signal. 2014. Vol. 21. P. 1032–1043. DOI: 10.1089/ars.2013.5695.
13. Garsen M., Rops A.L., Li J., van Beneden K., van den Branden C., Berden J.H., Rabelink T.J., van der Vlag J. Endothelial nitric oxide synthase prevents heparanase induction and the development of proteinuria // PLoS One. 2016. Vol. 11. DOI: 10.1371/journal.pone.0160894.
14. Dogne S., Rath G., Jouret F., Caron N., Dessy C., Flamion B. Hyaluronidase 1 deficiency preserves endothelial function and glycocalyx integrity in early streptozotocin-induced diabetes // Diabetes. 2016. Vol. 65. P. 2742-2753. DOI: 10.2337/db15-1662.

15. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., Meuwese M.C., Verberne H., Holleman F., Schlingemann R.O., Nieuwdorp M., Stoes E.S., Vink H. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia*. 2010. Vol. 53. P. 2646–2655. DOI: 10.1007/s00125-010-1910-x.
16. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции // *Проблемы Эндокринологии*. 2020 № 66 (1). С. 47-55. DOI: 10.14341/probl12212.
17. Nieuwdorp M., Mooij H.L., Kroon J., Atasever B., Spaan J. A.E., Ince C., Holleman F., Diamant M., Heine R.J., Hoekstra J.B.L., Kastelein J.J.P., Stroes E.S.G., Vink H. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. P. 1127-1132. DOI: 10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1619.
18. Cerny V., Astapenko D., Burkovskiy I., Hyspler R., Ticha A., Trevors M. A. Glycocalyx in vivo measurement // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2017. Vol. 67. P. 499–503. DOI: 10.3233/ch-17923.
19. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батулин В.А. Методы определения деструкции гликокаликса // *Вестник молодого ученого*. 2023. № 2 (1). С. 36-40.
20. Eickhoff M.K., Winther S.A., Hansen T.W., Diaz L.J., Persson F., Rossing P. Assessment of the sublingual microcirculation with the GlycoCheck system: reproducibility and examination conditions // *PLoS One*. 2002. Vol. 15. P. e0243737. DOI: 10.1371/journal.pone.0243737.
21. Shah A.S., Gao Z., Dolan L.M., Dabelea D., D'Agostino R.B. Jr., Urbina, E.M. Assessing endothelial dysfunction in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus using a non-invasive heat stimulus // *Pediatr. Diabet.* 2015. Vol. 16. P. 434–440. DOI: 10.1111/pedi.12189.
22. Pillay S., Anderson J., Couper J., Maftai O., Gent R., Peña A. S. Children with Type 1 diabetes have delayed flow-mediated dilation // *Can. J. Diabet.* 2018. Vol. 42. P. 276–280. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.06.011.
23. Cao L., Hou M., Zhou W., Sun L., Shen J., Chen Y. Decreased flow-mediated dilatation in children with Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Angiology*. 2021. Vol. 72. no. 10. P. 908-915. DOI: 10.1177/00033197211010096.
24. Ziganshina M.M., Yarotskaya E.L., Bovin N.V. Can Endothelial Glycocalyx Be a Major Morphological Substrate in PreEclampsia? // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. no. 9. P. 3048. DOI: 10.3390/ijms21093048.
25. Holzmann M., Winkler M., Strunden M., Izbicki J., Schoen G., Greiwe G., Pinnschmidt H., Poppe A., Saugel B., Daum G., Goetz A., Heckel K. Syndecan-1 as a biomarker for sepsis survival after major abdominal surgery // *Biomark. Med.* 2018. Vol. 12. no. 2. P. 119–127. DOI: 10.2217/bmm-2017-0231.50.

26. Iba T., Levy J.H. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis // *J. Thromb. Haemost.* 2019. Vol. 17. no. 2. P. 283–294. DOI: 10.1111/jth.14371.
27. Rangarajan S., Richter J.R., Robert P. Richter, Bandari S.K., Tripathi K., Vlodavsky I., Sanderson R.D // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 2020. Vol. 68. no. 12. P. 823-840. DOI: 10.1369/0022155420937087.
28. Piotti A., Novelli D., Meessen JMTA, Ferlicca D., Coppolecchia S., Marino A., Salati G., Savioli M., Grasselli G., Bellani G., Pesenti A., Masson S., Caironi P., Gattinoni L., Gobbi M., Fracasso C., Latini R. Endothelial damage in septic shock patients as evidenced by circulating syndecan-1, sphingosine-1-phosphate and soluble VE-cadherin: a substudy of ALBIOS // *Crit Care.* 2021. Vol. 19. no. 25. Is. P. 113. DOI: 10.1186/s13054-021-03545-1.
29. Wang J.B., Zhang Y.J., Zhang Y., Guan J., Chen L.Y., Fu C.H., Du H.J., Sheng Y., Zhou L., Si Y.F., Zhang Y. Negative correlation between serum syndecan-1 and apolipoprotein A1 in patients with type 2 diabetes mellitus // *Acta Diabetol.* 2013. Vol. 50. P. 111–115. DOI: 10.1007/s00592-010-0216-2.
30. Kolseth I.B., Reine T.M., Parker K., Sudworth A., Witczak B.J., Jenssen T.G., Kolset S.O.. Increased levels of inflammatory mediators and proinflammatory monocytes in patients with type I diabetes mellitus and nephropathy // *J. Diabetes Complications.* 2017. Vol. 31. P. 245–252. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.06.029.
31. Padberg J.S., Wiesinger A., di Marco G.S., Reuter S., Grabner A., Kentrup D., Lukasz A., Oberleithner H., Pavenstädt H., Brand M., Kümpers P. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 234. P. 335–343. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.016.
32. Reine T.M., Jenssen T.G., Kolset S.O. Glucosamine exposure reduces proteoglycan synthesis in primary human endothelial cells in vitro // *Food Nutr. Res.* 2016. Vol. 60. P. 32615. DOI: 10.3402/fnr.v60.32615.
33. Kaur G., Harris N.R. Endothelial glycocalyx in retina, hyperglycemia, and diabetic retinopathy // *Am J. Physiol Cell Physiol.* 2023. Vol. 324. no. 5. P. 1061-C1077. DOI: 10.1152/ajpcell.00188.2022.
34. Lopez-Quintero S.V., Cancel L.M., Pierides A., Antonetti D., Spray D.C., Tarbell J.M. High glucose attenuates shear-induced changes in en-dothelial hydraulic conductivity by degrading the glycocalyx // *PLoSOne*8. 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0078954.
35. Dogné S., Flamion B. Endothelial Glycocalyx Impairment in Disease. Focus on Hyaluronan Shedding // *Review glycocalyx in human disease theme issue.* 2020. Vol. 190. no. 4. P. 768-780. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.11.016.

36. Nieuwdorp M., Holleman F., de Groot E., Vink H., Gort J., Kontush A., Chapman M.J., Hutten B.A., Brouwer C.B., Hoekstra J.B.L., Kastelein J.J.P., Stroes E.S.G. Perturbation of hyaluronan metabolism predisposes patients with type 1 diabetes mellitus to atherosclerosis // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. P. 1288-1293. DOI: 10.1007/s00125-007-0666-4.
37. Gasingirwa M.C., Thirion J., Mertens-Strijthagen J., Wattiaux-De Coninck S., Flamion B., Wattiaux R., Jadot M. Endocytosis of hyaluronidase-1 by the liver // *Biochem J*. 2010. Vol. 430. P. 305-313.
38. Dogne S., Rath G., Jouret F., Caron N., Dessy C., Flamion B. Hyaluronidase 1 deficiency preserves endothelial function and glycocalyx integrity in early streptozotocin-induced diabetes // *Diabetes*. 2016. Vol. 65. P. 2742-2753. DOI: 10.2337/db15-1662.
39. van den Berg B.M., Wang G., Boels M.G.S., Avramut M.C., Jansen E., Sol W.M.P.J., Lebrin F., van Zonneveld A.J., de Koning E.J.P., Vink H., Gröne H-J., Carmeliet P., van der Vlag J., Rabelink T.J. Glomerular function and structural integrity depend upon hyaluronan synthesis by glomerular endothelium // *J. Am Soc. Nephrol*. 2019. Vol. P. 1886-1897. DOI: 10.2491/jjsth.30.726.
40. Nawroth P.P., Isermann B. Mechanisms of diabetic nephropathy—old buddies and newcomers // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010. Vol. 118. P. 571-576. DOI: 10.1055/s-0030-1255051.
41. Han J., Zhang F., Xie J., Linhardt R.J., Hiebert L.M. Changes in cultured endothelial cell glycosaminoglycans under hyperglycemic conditions and the effect of insulin and heparin // *Cardiovasc Diabetol*. 2009. Vol. 8. P. 46. DOI: 10.1186/1475-2840-8-46.98.
42. Brower J.B., Targovnik J.H., Caplan M.R., Massia S.P. High glucose-mediated loss of cell surface heparan sulfate proteoglycan impairs the endothelial shear stress response // *Cytoskeleton*. 2010. Vol. 67. P. 135–141. DOI: 10.1002/cm.20430.
43. Pahwa R., Nallasamy P., Jialal I. Toll-like receptors 2 and 4 mediate hyperglycemia induced macrovascular aortic endothelial cell inflammation and perturbation of the endothelial glycocalyx // *J Diabetes Complications*. 2016. Vol. 30. P. 563–572. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.01.014.
44. Мартынов С.А., Шестакова М.В., Кутырина И.М., Ильин А.В., Арбузова М.И., Дедов И.И. Роль циркулирующих ангиогенных факторов в поражении почек при сахарном диабете // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013. Т. 68. № 2. С. 35-42.
45. Singh A., Friden V., Dasgupta I., Foster R.R., Welsh G.I., Tooke J.E., Haraldsson B., Mathieson P.W., Satchell S.C. High glucose causes dysfunction of the human glomerular endothelial glycocalyx // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011. Vol. 300. P. 40–F48. DOI: 10.1152/ajprenal.00103.2010.
46. Watanabe D., Suzuma K., Suzuma I., Ohashi H., Ojima T., Kurimoto M., Murakami T., Kimura T., Takagi H. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy // *Am J Ophthalmol*. 2005. Vol. 139. P. 476–481

47. Алиева А.М., Резник Е.В., Байкова И.Е., Теплова Н.В., Макеева Л.М., Воронкова К.В., Хаджиева Н.Х., Модестова А.В., Тотолян Г.Г., Валиев Р.К., Ли А.М., Котикова И.А., Никитин И.Г. Эндокан – ключевой игрок при кардиоваскулярной патологии // Consilium Medicum. 2023. Т. 25. № 1. С. 20-28.
48. Захарьян Е.А., Агеева Е.С., Шрамко Ю.И., Малый К.Д., Гуртовая А.К., Ибрагимова Р.Э. Современные представления о диагностической роли биомаркеров эндотелиальной дисфункции и возможностях ее коррекции // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022. Т. 11. № S4. С. 194-207.