

^{1,2}Воробьева А.П., ¹Быков Ю.В., ¹Батурин В.А., ²Массоров В.В.**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЛИКОКАЛИКСА ПРИ
ОСЛОЖНЕНИЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА**¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;

²ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», 355002, Россия, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5**Резюме**

Сахарный диабет (СД) представляет собой одну из наиболее распространённых эндокринных патологий, сопровождающуюся множеством осложнений, включая болезни сердечно-сосудистой системы, нефропатию и невропатию. Одним из ключевых механизмов, вовлечённых в патогенез этих осложнений, является повреждение эндотелиального гликокаликса (ЭГ) — тонкого слоя углеводов на поверхности эндотелиальных клеток, играющего важную роль в поддержании целостности сосудистой стенки и регуляции воспалительных процессов. В последние годы возрос интерес к медикаментозной коррекции нарушений ЭГ как возможному направлению в лечении осложнений СД. В этой статье будут рассмотрены существующие подходы и препараты, влияющие на состояние ЭГ, опираясь на данные современных исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетические осложнения, эндотелиальный гликокаликс, медикаментозная коррекция

^{1,2}Vorobyeva A.P., ¹Bykov Yu.V., ¹Baturin V.A., ²Massorov V.V.**DRUG CORRECTION OF GLYCOCALYX DISORDERS IN COMPLICATIONS OF DIABETES
MELLITUS**¹Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, Russia, 355017;²City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippitsky, 5 Ponomareva St., Stavropol, Russia, 355002**Abstract.**

Diabetes mellitus (DM) is a common endocrine disorder that can lead to various complications, including cardiovascular diseases, nephropathy, and neuropathy. These complications are associated with damage to the endothelial glycocalyx (EG), which is a layer of carbohydrates that covers the surface of endothelial cells and plays an important role in maintaining vascular integrity and regulating inflammation. In recent years, researchers have shown interest in targeting EG as a potential treatment for DM complications. This article will discuss existing approaches and medications that can affect EG, based on recent studies.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic complications, endothelial glycocalyx, drug correction

Введение.

Сахарный диабет (СД) относится к группе метаболических заболеваний, общим признаком которых является повышение уровня глюкозы в крови, называемое гипергликемией [1]. Текущая классификация СД распознаёт основные формы СД 1 типа, СД 2 типа, гестационного СД и других менее распространённых типов, таких как моногенный СД, заболевания экзокринной поджелудочной железы (например, СД, связанный с муковисцидозом, и панкреатогенный СД) или медикаментозно-индуцированный СД [2].

СД является основной проблемой здравоохранения, распространённость которой растёт во всём мире. В настоящее время в мире насчитывается около 463 миллионов пациентов с СД, и в среднем каждый одиннадцатый взрослый (в возрасте от 20 до 79 лет) страдает СД [3]. Только в 2019 году 4,2

миллиона взрослых умерли от СД и его осложнений [4]. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023, по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, составила 4 962 762 (3,31% населения РФ), из них: СД 1 типа — 5,58% (277,1 тыс.), СД 2 типа — 92,33% (4,58 млн), другие типы СД — 2,08% (103 тыс.). Динамика распространенности за 13-летний период (2010–2022гг.) составила при СД 1 типа 146,0–191,0/100 тыс. населения, при СД 2 типа 2036,2–3158,8/100 тыс. населения; заболеваемости — при СД 1 типа 12,3–8,2/100 тыс. населения, при СД 2 типа 260,8–191,4/100 тыс. населения; смертности: СД 1 типа 2,1–2,4/100 тыс. населения, СД 2 типа 41,2–86,1/100 тыс. населения [5]. Тяжёлая гипергликемия варьируется от классических симптомов, таких как полиурия, полидипсия, астения и снижение работоспособности, потеря веса, а также симптомов, которые являются осложнениями вследствие прогрессирования СД (кетоацидоз, ретинопатия, нефропатия) [1]. Макро- и микрососудистые диабетические осложнения могут быть обусловлены эндотелиальной дисфункцией, которая утяжеляет течение СД [6, 7].

В последние годы внимание учёных обращено на вовлечение деструкции эндотелиального гликокаликса (ЭГ) и эндотелиальной дисфункции не только при развитии осложнений, но и в патогенезе СД 1 и 2 типа [8].

Физиология эндотелиального гликокаликса

ЭГ состоит из гликопротеинов и полисахаридов на поверхности эндотелия сосудов [9]. ЭГ представляет собой сеть протеогликанов и гликопротеинов, которые непосредственно связаны с эндотелиальной клеткой (ЭК) люминесцентно, а гликаны, такие как гиалуронан и тромбомодулин, косвенно с клеточной мембраной [9].

ЭГ выполняет защитные функции, включая регуляцию проницаемости эндотелия, индукцию антикоагулянтных свойств и участие в клеточной адгезии, а также сигнальных процессах. ЭГ критически важен для целостности сосудов и гомеостаза, где он регулирует механотрансдукцию ЭК, проницаемость сосудов, коагуляцию и воспаление [10, 11]. В физиологическом состоянии синтез ЭГ динамически регулируется для поддержания и адаптации функции эндотелия. Как модификация, так и деградация ЭГ могут в дальнейшем приводить к эндотелиальной дисфункции, сосудистому воспалению, коагуляции и трансэндотелиальной утечке белка и, таким образом, способствовать развитию (микро-) сосудистых осложнений [10, 12].

ЭК регулируют напряжение в кровеносных сосудах с помощью механорецепторов, которые воспринимают силы сдвига, возникающие при прохождении крови по их поверхности. Впоследствии ЭК передают эти сигналы окружающим клеткам и выделяют множество биологически активных медиаторов, которые расширяют или сужают кровеносные сосуды, регулируя кровоток [13]. Например, активными медиаторами расширения сосудов являются оксид азота, простагландин I₂ (PGI₂), гистамин и серотонин. Медиаторами сужения сосудов являются эндотелин-1 (ET-1), тромбосан А₂, ангиотензин II и простагландин H₂ [14]. Уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) способен изменять осмотическое давление ЭК и проницаемость интимы, что может влиять на синтез и высвобождение ЭК факторов, регулирующих состояние сосудов, что приводит к снижению реактивности сосудов.

Нарушение структуры эндотелиального гликокаликса при сахарном диабете

Повреждение ЭГ при СД связано с окислительным стрессом, воспалением и гипергликемией, что в свою очередь может приводить к критическим сосудистым последствиям, включая тромбообразование и развитие атеросклероза [15, 11]. ЭК играют важную роль в доставке глюкозы и инсулина из крови в органы и ткани [16]. Нарушение передачи сигналов инсулина в ЭК, сопровождающееся снижением экспрессии субстрата 2 рецептора инсулина и индуцированного инсулином фосфорилирования эндотелиальной синтетазы оксида азота, снижает поглощение глюкозы скелетными мышцами за счёт уменьшения привлечения капилляров и снижения концентрации интерстициального инсулина в скелетных мышцах [17].

Эндотелиальная дисфункция не только связана с резистентностью к инсулину, но и является одной из основных причин сосудистых осложнений СД, включая макро- и микроангиопатии [18]. В ткани почек человека наблюдалось прогрессирующее снижение уровня гиалуроновой кислоты эндотелия клубочковых капилляров с формированием диабетического нефропатического поражения, что сопровождалось потерей компонентов ЭГ на поверхности эндотелия [19]. У пациентов с СД 1 типа с использованием проницаемых и непроницаемых индикаторов ЭГ и спектральной микроскопии с ортогональной поляризацией сообщалось о снижении системного объёма ЭГ, в то время как свойства микрососудистого подъязычного ЭГ были нарушены, что позволило большему количеству эритроцитов проникать через этот слой [20]. Кроме того, уровни гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы в плазме крови при СД 2 типа были повышены [21, 22]. О нарушениях ЭГ сообщалось и у пациентов с СД 2 типа, у которых также уменьшались размеры ЭГ сетчатки и увеличивалась скорость трансапиллярного выброса альбумина [21].

Стратегии медикаментозной терапии

Классическая антидиабетическая терапия

Было показано, что препараты, используемые для лечения СД, такие как инсулин и метформин, эффективны в стимулировании высвобождения NO и поддержании стабильности сосудов [23, 24]. Более того, метформин может регулировать пути, связанные с АМФ (аденозинмонофосфат) активируемой протеинкиназой, для защиты ЭК [25]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 являются препаратами нового поколения для лечения СД 2 типа и его осложнений [26]. Механизмы действия натрий-глюкозного котранспортера 2 включают противовоспалительный, антипролиферативный и антифибротический эффекты [27]. Защитные эффекты агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида в основном заключаются в поддержании целостности интимы, снижении адгезии моноцитов, стимулируемой окисленными липопротеинами низкой плотности ЛПНП, повышении уровня продукции NO, уменьшении высвобождения фактора воспаления и блокировании путей воспаления [28]. Более того, статины, которые являются гиполипидемическими препаратами, могут снижать содержание ЛПНП и повышать биодоступность NO.

Метформин давно рутинно используется при терапии различных форм СД. Однако выяснено, что его лечебный эффект распространяется и на ЭГ. Так, в исследовании на мышях с индуцированным инсулиннезависимым СД терапия метформином ассоциировалась с улучшением барьерной функции ЭГ [29]. Можно предположить, что регулируемое метформином ингибирование стресса эндоплазматического ретикула и вовлечение АМФ активируемой протеинкиназы (ключевой энергетический регулятор метаболизма, который позволяет клетке выживать при недостатке АТФ), также оказывают благоприятное влияние на биосинтез гиалуроновой кислоты в эндотелии [17].

Ингибиторы гиалуронидазы и гепараназы

В качестве новых терапевтических средств на животных моделях были предложены ингибиторы гепараназы и гиалуронидазы-1 [30]. Активация гиалуронидаз является одной из основных причин потери гиалуроновой кислоты при СД. Ингибирование активности гиалуронидазы-1 также рассматривается как еще одна стратегия предотвращения повреждения ЭГ при СД [17]. Дефицит гиалуронидазы-1 значительно увеличивает инкорпорацию гиалуроновой кислоты в ЭГ и приводит к увеличению толщины слоя ЭГ у мышей с 4-недельным стрептозотоцином-индуцированным СД [17]. В этом аспекте ингибиторы гиалуронидазы-1 могут быть разработаны и использованы в качестве терапевтического подхода для предотвращения ранних стадий сосудистых осложнений при СД. Однако полный дефицит гиалуронидазы-1 вызывает патологическое накопление мукополисахарида в лизосомах гистиоцитов и фибробластов, называемое мукополисахаридозом IX, как у человека, так и у животных [31].

Gamez и соавт. показали, что защита ЭГ с помощью нового поливалентного дендримера, который действует как ингибитор гепараназы, может предотвратить системные изменения микрососудистой проницаемости, обычно вызываемые СД [31]. Поливалентные дендримеры — это трёхмерные

глобулярные молекулы, обладающие центральным ядром, из которого берут начало многочисленные ветви с обширным разветвлением. Благодаря контролируемой поливалентности дендримеров, с их поверхностью могут связываться молекулы лекарств, таргетных и солюбилизирующих групп [32].

В нескольких недавних исследованиях и обзорах сделан вывод о необходимости терапевтического предотвращения деградации ЭГ или стимулирования его синтеза и восстановления как при атеросклеротической патологии, так и при СД [30]. Восстановление ЭГ после экспериментальной ферментативной деградации с использованием инъекций гиалуронидазы или гепариназы было предметом нескольких ранних исследований, показавших, что восстановление было относительно быстрым и могло быть ускорено инфузией смеси гиалуроновой и хондроитинсульфата [30, 33].

Антикоагулянты

Сулодексид – это гликозаминогликан, состоящий из двух фракций: быстродействующей фракции гепарина (80%), которая связывается с антитромбином III, и фракции дерматансульфата (20%), которая связывается с кофактором II гепарина [34]. Экспериментальные исследования показали благоприятное воздействие сулодексида на крыс с СД: он не только снижает протеинурию, но и защищает морфологию и функции эндотелия [35]. Это может быть связано с защитным и регенерирующим действием на ГК в экспериментальных исследованиях и у людей [36, 37].

Тонкие механизмы включают противовоспалительный, антипротеолитический и антиоксидантный эффект, в том числе на метаболический и неметаболический стресс [38, 39]. Ингибирование гепараназы, вероятно, способствует защите эндотелия, а также снижению передачи сигналов, связанных с конечными продуктами гликирования, предотвращению прогрессирования жесткости сосудистой стенки, ингибированию синтеза фактора роста эндотелия сосудов и благоприятному воздействию на эндотелиальный оксид азота [40, 41].

Выполнено весьма интересное исследование эффективности применения сулодексида при коррекции дисфункции ГК (антикоагулянт) у пациентов СД 2 типа [42]. Результаты исследования свидетельствовали, что двухмесячный курс приёма сулодексида в дозе 200 мг/сут. позволил в 1,5 раза снизить уровень микроальбуминурии и почти до нормальных значений уровни гиалурона и гиалуронидазы плазмы, а также увеличить на 30–40% толщину ЭГ сосудов сетчатки и почечных капилляров [42].

Сулодексид снижал выраженность диабетической ретинопатии, увеличивал безболезненную и максимальную дистанцию ходьбы при заболеваниях периферических артерий, ускорял заживление трофических язв, связанных с диабетом, и снижал скорость экскреции альбумина у пациентов с нефропатией [43].

Низкомолекулярные фукоиданы.

Фукоидан – это разновидность сульфатированного полисахарида, содержащего фукозу, который обладает различными биологическими свойствами, такими как противовоспалительное, противоопухолевое, антиоксидантное, иммуномодулирующее и противовирусное. Низкомолекулярный фукоидан (НМФ) является перспективным лекарственным средством-кандидатом для лечения сосудистых осложнений. НМФ нормализует показатели крови, включая инсулин, триглицериды, мочевую кислоту, и уменьшает нежелательные явления, связанные с осложнениями диабета. НМФ уменьшает повреждение диабетического ГК у мышей, получавших высококонцентрированную глюкозу. Понижающая регуляция и взаимодействие НМФ с нейраминидазой 2 является новой терапевтической мишенью в гомеостазе ЭГ [44].

НМФ обладает противодиабетическими свойствами, подавляя альфа-глюкозидазу, снижая резистентность к инсулину, уменьшая количество липидов в сыворотке крови и накопление жира, способствуя усвоению глюкозы или поддерживая гомеостаз глюкозы в крови, в значительной степени может предотвратить гипергликемию, согласно тестам на толерантность к глюкозе [45].

Ингибиторы нейраминидазы

Нейраминидазы — это гликозидазы, также известные как сиалидазы, которые катализируют удаление остатков сиаловой кислоты, связанных с α -гликозидом, из углеводных групп гликопротеинов и гликолипидов. В зависимости от субклеточной локализации и ферментативных характеристик выделено 4 вида нейраминидаз [46].

Нейраминидаза определена как ключевой медиатор эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа, который может служить биомаркером нарушения эндотелиальной функции и предсказывать развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых патологий, связанных с СД [47]. При СД 2 типа повышенная циркулирующая в крови концентрация нейраминидазы может усиливать десиалирование гликопротеинов и протеогликанов, входящих в состав ЭГ, что, в свою очередь, смещает равновесие между биосинтезом и деградацией гликокаликса в сторону деградации, что приводит к снижению чувствительности эндотелия к механическим воздействиям и, следовательно, к снижению выработки NO эндотелием [47]. Данные показывают, что применение ингибитора нейраминидазы занамивира в эффективных концентрациях в плазме крови может представлять собой новую фармакологическую стратегию для восстановления ЭГ и улучшения эндотелиальной дисфункции [47].

Guo Z. и соавт продемонстрировали, что ингибирование нейраминидазы 1 улучшает работу сердца у животных с СД и защищает от фиброза, воспаления, окислительного повреждения и гибели клеток, связанных с СД *in vivo*. В этом исследовании ингибирование нейраминидазы 1 также ослабляло вызванную гипергликемией выработку активных форм кислорода и воспаление, а также уменьшало повреждение клеток, вызванное гипергликемией *in vitro* [48].

Заключение.

Терапия повреждений ЭГ при СД представляет собой важное направление в улучшении состояния сосудистой системы и профилактике осложнений, связанных с этим заболеванием. ЭГ, будучи первичным барьером, защищающим ЭК и регулирующим микроциркуляцию, играет критическую роль в поддержании гомеостаза в организме. Его повреждение является одной из ключевых причин прогрессирования диабетических осложнений, таких как диабетическая нефропатия, ретинопатия и сердечно-сосудистые заболевания.

Исследования показывают, что раннее вмешательство и целенаправленная терапия могут существенно замедлить прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни пациентов с СД. Однако необходимость в дальнейших клинических исследованиях остаётся актуальной, так как не хватает данных о долгосрочных эффектах терапии на структуру и функцию ЭГ. Терапия повреждений ЭГ не только открывает новые горизонты в лечении СД, но и подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению, включающего как медикаментозную терапию, так и изменения в образе жизни. Важно продолжать исследовать молекулярные механизмы, лежащие в основе повреждений гликокаликса и его восстановления, чтобы разработать более целенаправленные и эффективные стратегии лечения.

Сведения о финансировании и конфликте авторов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе авторов.

Воробьёва А.П. — сбор, анализ и интерпретация данных, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы (40%).

Быков Ю.В. — участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (20%).

Батурин В.А. — разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта рукописи (20%).

Массоров В.В. — сбор, анализ и интерпретация данных (20%).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.1.13. – Эндокринология

Список литературы:

1. Harreiter J., Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention. Wien Klin Wochenschr. 2023; 135: 7–17. doi:10.1007/s00508-022-02122-y.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2020. 43: 14–31. doi:10.2337/dc20-S002.
3. Rosen C., Ingelfinger J. Traveling down the long road to type 1 diabetes mellitus prevention. N Engl J Med. 2019. 381 (7): 666–667. doi:10.1056/NEJMe1907458.
4. Wei J., Tian J., Tang C., et al. The Influence of Different Types of Diabetes on Vascular Complications. J Diabetes Res. 2022. 2022: 3448618. doi:10.1155/2022/3448618.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и соавт. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023. 26 (2): 104–123. doi:10.14341/DM13035.
6. Li H., Lu W., Wang A., et al. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: estimates from Global Burden of Disease 2017. J Diabetes Investig. 2021. 12 (3): 346–356. doi:10.1111/jdi.13355.
7. Cole J., Florez J. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Nat Rev Nephrol. 2020. 16 (7): 377–390. doi:10.1038/s41581-020-0278-5.
8. Пыхова Е.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., и соавт. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы эндокринологии. 2020. 66 (1): 47–55. doi:10.14341/probl12425.
9. Thota L., Chignalia A. The role of the glypican and syndecan families of heparan sulfate proteoglycans in cardiovascular function and disease. Am J Physiol Cell Physiol. 2022. 323 (4): 52–60. doi:10.1152/ajpcell.00018.2022.
10. Shurer C., Kuo J., Roberts L., et al. Physical Principles of Membrane Shape Regulation by the Glycocalyx. Cell. 2019. 177 (7): 1757–1770. doi:10.1016/j.cell.2019.04.017.
11. Воробьёва А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А. и соавт. Нарушения гликокаликса при критических состояниях: патофизиологические и клинические аспекты. Якутский медицинский журнал. 2024. № 1 (85). С. 77–81.
12. Воробьёва А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А. и соавт. Роль гликокаликса в патогенезе осложнений сахарного диабета. Забайкальский медицинский вестник. 2024. № 2. С. 80–89.
13. Iliff A., Xu X.Z.S. A mechanosensitive GPCR that detects the bloody force. Cell. 2018. 173 (3): 542–544. doi:10.1016/j.cell.2018.04.001.
14. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.P., et al. Vascular endothelial cell biology: An update. Int J Mol Sci. 2019. 20 (18): 4411. doi:10.3390/ijms20184411.
15. Fan J., Sun Y., Xia Y., et al. Endothelial surface glycocalyx (ESG) components and ultra-structure revealed by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM). Biorheology. 2019. 56: 77–88. doi:10.3233/BIR-180204.
16. Suzuki A., Tomita H., Okada H. Form follows function: the endothelial glycocalyx. Transl Res. 2022. 247: 158–167. doi:10.1016/j.trsl.2022.03.014.
17. Wang G., Tiemeier G., van den Berg B.M., et al. Endothelial Glycocalyx Hyaluronan: Regulation and Role in Prevention of Diabetic Complications. Am J Pathol. 2020. 190 (4): 781–790. doi:10.1016/j.ajpath.2019.07.022.
18. Воробьёва А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А. и соавт. Маркеры повреждения гликокаликса при осложнениях сахарного диабета. Современные проблемы науки и образования. 2023. № 4. С. 145.
19. van den Berg B.M., Wang G., Boels M., et al. Glomerular Function and Structural Integrity Depend on Hyaluronan Synthesis by Glomerular Endothelium. J Am Soc Nephrol. 2019. 30 (10): 1886–1897. doi:10.1681/ASN.2019020192.

20. Queisser K., Mellema R., Petrey A. Hyaluronan and its receptors as regulatory molecules of the endothelial interface. *J Histochem Cytochem*. 2021. 69 (1): 25–34. doi:10.1369/0022155420954296.
21. Wang G., Kostidis S., Tiemeier G., et al. Shear Stress Regulation of Endothelial Glycocalyx Structure Is Determined by Glucobiosynthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020. 40 (2): 350–364. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313399.
22. Hirota T., Levy J., Iba T. The influence of hyperglycemia on neutrophil extracellular trap formation and endothelial glycocalyx damage in a mouse model of type 2 diabetes. *Microcirculation*. 2020. 27: e12617. doi:10.1111/micc.12617.
23. Aggarwal H., Pathak P., Kumar Y., et al. Modulation of insulin resistance, dyslipidemia and serum metabolome in iNOS knockout mice following treatment with nitrite, metformin, pioglitazone, and a combination of ampicillin and neomycin. *Int J Mol Sci*. 2021. 23 (1): 195. doi:10.3390/ijms23010195.
24. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батулин В.А., Муравьева А.А. Медикаментозная коррекция повреждений гликокаликса. *Забайкальский медицинский вестник*. 2023. № 2. С. 131–140.
25. Ding Y., Zhou Y., Ling P., et al. Metformin in cardiovascular diabetology: A focused review of its impact on endothelial function. *Theranostics*. 2021. 11: 9376–9396. doi:10.7150/thno.64706.
26. DeFronzo R., Reeves W., Awad A.S. Pathophysiology of diabetic kidney disease: Impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2021. 17: 319–334. doi:10.1038/s41581-021-00393-8.
27. Heerspink H., Perco P., Mulder S., et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: A potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2019. 62: 1154–1166. doi:10.1007/s00125-019-4859-4.
28. Chang M., Liu G., Wang Y., et al. Long non-coding RNA LINC00299 knockdown inhibits ox-LDL-induced T/G HA-VSMC injury by regulating miR-135a-5p/XBP1 axis in atherosclerosis. *Panminerva Med*. 2022. 64: 38–47. doi:10.23736/S0031-0808.20.03942-7.
29. Targosz-Korecka M., Malek-Zietek K.E., Kloska D., et al. Metformin attenuates adhesion between cancer and endothelial cells in chronic hyperglycemia by recovery of the endothelial glycocalyx barrier. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2020. 1864 (4): 129533. doi:10.1016/j.bbagen.2020.129533.
30. Dogné 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): 1427–1439. doi:10.1161/ATVBAHA.118.310839.
31. Gamez M., Elhegni H.E., Fawaz S. Heparanase inhibition as a systemic approach to protect the endothelial glycocalyx and prevent microvascular complications in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2024. 23: 50. doi:10.1186/s12933-024-02133-1.
32. Amjad M.V. Dendrimers in targeted delivery of anticancer drugs: achievements, problems and prospects for further research. *Pharm Pharmacol*. 2021. 1.
33. Machin D., Trott D., Gogulamudi V., et al. Glycocalyx-targeted therapy ameliorates age-related arterial dysfunction. *Geroscience*. 2023. Online ahead of print. doi:10.1007/s11357-023-00745-1.
34. Carroll B.J., Piazza G., Goldhaber S.Z. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost*. 2019. 17 (1): 31–38. doi:10.1111/jth.14324.
35. Roshan-Milani S., Khalilpour J., Abdollahzade F.A. The heparanase inhibitor (sulodexide) decreases urine glycosaminoglycan excretion and mitigates functional and histological renal damages in diabetic rats. *Acta Med Bulg*. 2019. 46 (2): 41–46. doi:10.2478/amb-2019-0017.
36. Li T., Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Int Angiol*. 2018. 37: 72.
37. Song J.W., Zullo J.A., Liveris D., et al. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017. 361 (1): 115–121. doi:10.1124/jpet.116.239509.
38. Ligi D., Benitez S., Croce L., et al. Electronegative LDL induces MMP-9 and TIMP-1 release in monocytes through CD14 activation: inhibitory effect of glycosaminoglycan sulodexide. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018. 1864 (12): 3559–3567. doi:10.1016/j.bbdis.2018.09.022.
39. De Felice F., Megiorni F., Pietrantonio I., et al. Sulodexide counteracts endothelial dysfunction induced by metabolic or non-metabolic stresses through activation of the autophagic program. *Eur Rev Med*

- Pharmacol Sci. 2019. 23 (6): 2669–2680. doi:10.26355/eurev_201903_17415.
40. Giurdanella G., Lazzara F., Caporarello N., et al. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. *Biochem Pharmacol.* 2017. 142: 145–154. doi:10.1016/j.bcp.2017.06.130.
 41. Matuska J., Benova K. Development of wall stiffness parameters in diabetes mellitus type II—evaluation of therapeutic effect of sulodexide vs naftidrofuryl: an open controlled 2-year study. *Vasa-Eur J Vasc Med.* 2017. 46: 30. doi:10.1024/0301-1526/a000651.
 42. Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Политов М.Е., Буланова Е.Л. Восстановление гликокаликса! Есть ли возможности? *Анестезиология и реаниматология.* 2022. 1: 102–110. doi:10.17116/anaesthesiology2022011102.
 43. Bignamini A.A., Chebil A., Gambaro G., Matuška J. Sulodexide for Diabetic-Induced Disabilities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2021. 38 (3): 1483–1513. doi:10.1007/s12325-021-01620-1.
 44. Li Z., Wu N., Wang J., et al. Low molecular weight fucoidan restores diabetic endothelial glycocalyx by targeting neuraminidase 2: A new therapy target in glycocalyx shedding. *Br J Pharmacol.* 2024. 181 (9): 1404–1420. doi:10.1111/bph.16288.
 45. Zahan M.S., Hasan A., Rahman M.H., et al. Protective effects of fucoidan against kidney diseases: Pharmacological insights and future perspectives. *Int J Biol Macromol.* 2022. 209 (Pt B): 2119–2129. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.04.192.
 46. Heimerl M., Sieve I., Ricke-Hoch M., et al. Neuraminidase-1 promotes heart failure after ischemia/reperfusion injury by affecting cardiomyocytes and invading monocytes/macrophages. *Basic Res Cardiol.* 2020. 115:62.
 47. Foote C., Ramirez-Perez F., Smith J., et al. Neuraminidase inhibition improves endothelial function in diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023. 325 (6): 1337–1353. doi:10.1152/ajpheart.00337.2023.
 48. Guo Z., Tuo H., Tang N., et al. Neuraminidase 1 deficiency attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, inflammatory via AMPK-SIRT3 pathway in diabetic cardiomyopathy mice. *Int J Biol Sci.* 2022. 18 (2): 826–840. doi:10.7150/ijbs.65938.

References:

1. Harreiter J., Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention. *Wien Klin Wochenschr.* 2023. 135: 7–17. doi:10.1007/s00508-022-02122-y.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2020. 43: 14–31. doi:10.2337/dc20-S002.
3. Rosen C., Ingelfinger J. Traveling down the long road to type 1 diabetes mellitus prevention. *N Engl J Med.* 2019. 381 (7): 666–667. doi:10.1056/NEJMe1907458.
4. Wei J., Tian J., Tang C., et al. The Influence of Different Types of Diabetes on Vascular Complications. *J Diabetes Res.* 2022. 2022: 3448618. doi:10.1155/2022/3448618.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Diabetes Register for 2010-2022. *Sakharnyy Diabet.* 2023. 26 (2): 104–123. doi:10.14341/DM13035. In Russian.
6. Li H., Lu W., Wang A., et al. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: estimates from Global Burden of Disease 2017. *J Diabetes Investig.* 2021. 12 (3): 346–356. doi:10.1111/jdi.13355.
7. Cole J., Florez J. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020. 16 (7): 377–390. doi:10.1038/s41581-020-0278-5.
8. Pykhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D., et al. The role of diabetes mellitus in the occurrence and development of endothelial dysfunction. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2020. 66 (1): 47–55. In Russian.
9. Thota L., Chignalia A. The role of the glypican and syndecan families of heparan sulfate proteoglycans in cardiovascular function and disease. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022. 323 (4): 52–60. doi:10.1152/

ajpcell.00018.2022.

10. Shurer C., Kuo J., Roberts L., et al. Physical Principles of Membrane Shape Regulation by the Glycocalyx. *Cell*. 2019. 177 (7): 1757–1770. doi:10.1016/j.cell.2019.04.017.
11. Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., et al. (2024). Glycocalyx impairment in critical conditions: pathophysiological and clinical aspects. *Yakut Medical Journal*, (1) 85, 77–81. In Russian.
12. Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., et al. (2024). The role of the glycocalyx in the pathogenesis of diabetes mellitus complications. *Transbaikal Medical Bulletin*, 2, 80–89. In Russian.
13. Iliff A., Xu X.Z.S. A mechanosensitive GPCR that detects the bloody force. *Cell*. 2018. 173 (3): 542–544. doi:10.1016/j.cell.2018.04.001.
14. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.P., et al. Vascular endothelial cell biology: An update. *Int J Mol Sci*. 2019. 20 (18): 4411. doi:10.3390/ijms20184411.
15. Fan J., Sun Y., Xia Y., et al. Endothelial surface glycocalyx (ESG) components and ultra-structure revealed by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM). *Biorheology*. 2019. 56: 77–88. doi:10.3233/BIR-180204.
16. Suzuki A., Tomita H., Okada H. Form follows function: the endothelial glycocalyx. *Transl Res*. 2022. 247: 158–167. doi:10.1016/j.trsl.2022.03.014.
17. Wang G., Tiemeier G., van den Berg B.M., et al. Endothelial Glycocalyx Hyaluronan: Regulation and Role in Prevention of Diabetic Complications. *Am J Pathol*. 2020. 190 (4): 781–790. doi:10.1016/j.ajpath.2019.07.022.
18. Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., et al. (2023). Markers of glycocalyx damage in diabetes mellitus complications. *Modern Problems of Science and Education*, (4), 145. In Russian.
19. van den Berg B.M., Wang G., Boels M., et al. Glomerular Function and Structural Integrity Depend on Hyaluronan Synthesis by Glomerular Endothelium. *J Am Soc Nephrol*. 2019. 30 (10): 1886–1897. doi:10.1681/ASN.2019020192.
20. Queisser K., Mellema R., Petrey A. Hyaluronan and its receptors as regulatory molecules of the endothelial interface. *J Histochem Cytochem*. 2021. 69 (1): 25–34. doi:10.1369/0022155420954296.
21. Wang G., Kostidis S., Tiemeier G., et al. Shear Stress Regulation of Endothelial Glycocalyx Structure Is Determined by Glucobiosynthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020. 40 (2): 350–364. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313399.
22. Hirota T., Levy J., Iba T. The influence of hyperglycemia on neutrophil extracellular trap formation and endothelial glycocalyx damage in a mouse model of type 2 diabetes. *Microcirculation*. 2020. 27: e12617. doi:10.1111/micc.12617.
23. Aggarwal H., Pathak P., Kumar Y., et al. Modulation of insulin resistance, dyslipidemia and serum metabolome in iNOS knockout mice following treatment with nitrite, metformin, pioglitazone, and a combination of ampicillin and neomycin. *Int J Mol Sci*. 2021. 23 (1): 195. doi:10.3390/ijms23010195.
24. Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., Muravyeva A.A. (2023). Pharmacological correction of glycocalyx injuries. *Transbaikal Medical Bulletin*, (2), 131–140. In Russian.
25. Ding Y., Zhou Y., Ling P., et al. Metformin in cardiovascular diabetology: A focused review of its impact on endothelial function. *Theranostics*. 2021. 11: 9376–9396. doi:10.7150/thno.64706.
26. DeFronzo R., Reeves W., Awad A.S. Pathophysiology of diabetic kidney disease: Impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2021. 17: 319–334. doi:10.1038/s41581-021-00393-8.
27. Heerspink H., Perco P., Mulder S., et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: A potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2019. 62: 1154–1166. doi:10.1007/s00125-019-4859-4.
28. Chang M., Liu G., Wang Y., et al. Long non-coding RNA LINC00299 knockdown inhibits ox-LDL-induced T/G HA-VSMC injury by regulating miR-135a-5p/XBP1 axis in atherosclerosis. *Panminerva Med*. 2022. 64: 38–47. doi:10.23736/S0031-0808.20.03942-7.
29. Targosz-Korecka M., Malek-Zietek K.E., Kloska D., et al. Metformin attenuates adhesion between cancer and endothelial cells in chronic hyperglycemia by recovery of the endothelial glycocalyx barrier. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2020. 1864 (4): 129533. doi:10.1016/j.bbagen.2020.129533.

30. Dogné 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): 1427–1439. doi:10.1161/ATVBAHA.118.310839.
31. Gamez M., Elhegni H.E., Fawaz S. Heparanase inhibition as a systemic approach to protect the endothelial glycocalyx and prevent microvascular complications in diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2024. 23: 50. doi:10.1186/s12933-024-02133-1.
32. Amjad M.V. Dendrimers in targeted delivery of anticancer drugs: achievements, problems and prospects for further research. *Pharm Pharmacol.* 2021;1.
33. Machin D., Trott D., Gogulamudi V., et al. Glycocalyx-targeted therapy ameliorates age-related arterial dysfunction. *Geroscience.* 2023. Online ahead of print. doi:10.1007/s11357-023-00745-1.
34. Carroll B.J., Piazza G., Goldhaber S.Z. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost.* 2019. 17 (1): 31–38. doi:10.1111/jth.14324.
35. Roshan-Milani S., Khalilpour J., Abdollahzade F.A. The heparanase inhibitor (sulodexide) decreases urine glycosaminoglycan excretion and mitigates functional and histological renal damages in diabetic rats. *Acta Med Bulg.* 2019. 46 (2): 41–46. doi:10.2478/amb-2019-0017.
36. Li T., Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Int Angiol.* 2018. 37: 72.
37. Song J.W., Zullo J.A., Liveris D., et al. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017. 361 (1): 115–121. doi:10.1124/jpet.116.239509.
38. Ligi D., Benitez S., Croce L., et al. Electronegative LDL induces MMP-9 and TIMP-1 release in monocytes through CD14 activation: inhibitory effect of glycosaminoglycan sulodexide. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018. 1864 (12): 3559–3567. doi:10.1016/j.bbadis.2018.09.022.
39. De Felice F., Megiorni F., Pietrantonio I., et al. Sulodexide counteracts endothelial dysfunction induced by metabolic or non-metabolic stresses through activation of the autophagic program. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019. 23 (6): 2669–2680. doi:10.26355/eurrev_201903_17415.
40. Giurdanella G., Lazzara F., Caporarello N., et al. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. *Biochem Pharmacol.* 2017. 142: 145–154. doi:10.1016/j.bcp.2017.06.130.
41. Matuska J., Benova K. Development of wall stiffness parameters in diabetes mellitus type II—evaluation of therapeutic effect of sulodexide vs naftidrofuryl: an open controlled 2-year study. *Vasa-Eur J Vasc Med.* 2017. 46: 30. doi:10.1024/0301-1526/a000651.
42. Sokologorsky S.V., Ovechkin A.M., Politov M.E., Bulanov E.L. Restore glycocalyx! Are there any possibilities? *Anesteziol Reanimatol.* 2022. 1: 102–110. doi:10.17116/anaesthesiology2022011102. In Russian.
43. Bignamini A.A., Chebil A., Gambaro G., Matuška J. Sulodexide for Diabetic-Induced Disabilities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2021. 38 (3): 1483–1513. doi:10.1007/s12325-021-01620-1.
44. Li Z., Wu N., Wang J., et al. Low molecular weight fucoidan restores diabetic endothelial glycocalyx by targeting neuraminidase 2: A new therapy target in glycocalyx shedding. *Br J Pharmacol.* 2024. 181 (9): 1404–1420. doi:10.1111/bph.16288.
45. Zahan M.S., Hasan A., Rahman M.H., et al. Protective effects of fucoidan against kidney diseases: Pharmacological insights and future perspectives. *Int J Biol Macromol.* 2022. 209 (Pt B): 2119–2129. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.04.192.
46. Heimerl M., Sieve I., Ricke-Hoch M., et al. Neuraminidase-1 promotes heart failure after ischemia/reperfusion injury by affecting cardiomyocytes and invading monocytes/macrophages. *Basic Res Cardiol.* 2020. 115: 62.
47. Foote C., Ramirez-Perez F., Smith J., et al. Neuraminidase inhibition improves endothelial function in diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023. 325 (6): 1337–1353. doi:10.1152/ajpheart.00337.2023.
48. Guo Z., Tuo H., Tang N., et al. Neuraminidase 1 deficiency attenuates cardiac dysfunction, oxidative

stress, fibrosis, inflammatory via AMPK-SIRT3 pathway in diabetic cardiomyopathy mice. Int J Biol Sci. 2022. 18 (2): 826–840. doi:10.7150/ijbs.65938.

Информация об авторах:

1. **Воробьёва Анна Павловна**, врач анестезиолог-реаниматолог палат реанимации и интенсивной терапии, ассистент кафедры скорой и неотложной медицинской помощи с курсом ДПО, e-mail: a.v.955@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0082-1971>;
2. **Быков Юрий Витальевич**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>;
3. **Батурин Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, с курсом ДПО, e-mail: prof.baturin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>;
4. **Массоров Владислав Викторович**, врач анестезиолог-реаниматолог палат реанимации и интенсивной терапии, e-mail: vladislav.massorov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4009-1783>.

Author information:

1. **Vorobyeva A.P.**, anesthesiologist-resuscitator of the Intensive Care and Intensive Care Wards, Assistant of the Department of Emergency Medical Care with a course of Additional Postgraduate Education, e-mail: a.v.955@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0082-1971>;
2. **Bykov Yu.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine, e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>;
3. **Baturin V.A.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, with a course of Additional Postgraduate Education, e-mail: prof.baturin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>;
4. **Massorov V.V.**, anesthesiologist-resuscitator of the Intensive Care and Intensive Care Wards, e-mail: vladislav.massorov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4009-1783>.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025