

^{1,2} Воробьёва А.П., ^{1,2} Быков Ю.В., ¹ Батурин В.А., ^{1,2} Массоров В.В.

РОЛЬ ГЛИКОКАЛИКСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;

² ГБУЗ СК Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского г. Ставрополя, 355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5

Гликокаликс (ГК) представлен белково-полисахаридными соединениями, выстилающими внутреннюю поверхность эндотелиальных клеток в виде геля. ГК играет важную роль в регуляции гомеостаза сосудов, контролирует проницаемость сосудистой стенки, а также тонус микрососудов, предупреждает тромбоз микрососудов и участвует в регуляции адгезии лейкоцитов. Повреждение эндотелиального ГК является частью и начальным звеном патофизиологических процессов, лежащих в развитии осложнений сахарного диабета (СД). В большинстве случаев СД сопровождается деградацией ГК, вызванной гипергликемией, что приводит к нарушению микроциркуляторной перфузии и дисфункции органов. Дальнейшее изучение ГК, определение его вклада в развитие осложнений СД является весьма перспективным направлением исследований. В данном обзоре проанализированы основные механизмы разрушения и роль ГК в патофизиологических механизмах развития осложнений СД. Хотя многочисленные исследования и указывают на весомую роль дисфункции ГК в развитии микро- и макроангиопатий в исходе СД, многие аспекты патофизиологических процессов всё ещё остаются не изучены и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: гликокаликс, патофизиология, сахарный диабет, диабетические осложнения, макроангиопатии, микроангиопатии

^{1,2} Vorobyova A.P., ^{1,2} Bykov Y.V., ¹ Baturin V.A., ^{1,2} Massorov V.V.

THE ROLE OF GLYCOCALYX IN THE PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS COMPLICATIONS

¹ Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia, Mira str., 310

² City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippsky, 355002, Stavropol, Russia, Stavropol, Ponomareva str., 5

Glycocalyx (GC) is represented by protein-polysaccharide compounds lining the inner surface of endothelial cells in the form of a gel. GC plays an important role in the regulation of vascular homeostasis, controls vascular wall permeability and microvascular tone, prevents microvascular thrombosis and participates in the regulation of leukocyte adhesion. Damage of endothelial HA is a part and initial link of pathophysiological processes underlying the development of complications of diabetes mellitus (DM). In most cases of DM is accompanied by degradation of HA caused by hyperglycemia, which leads to impaired microcirculatory perfusion and organ dysfunction. Further study of HA, determination of its contribution to the development of diabetes complications is a very promising area of research. In this review, we analyze the main mechanisms of destruction and the role of HA in the pathophysiological mechanisms of the development of DM complications. Although numerous studies indicate a significant role of HA dysfunction in the development of micro- and macroangiopathies in the outcome of diabetes, many aspects of pathophysiological processes are still unexplored and require further research.

Keywords: glycocalyx, pathophysiology, diabetes mellitus, complications of diabetes mellitus, macroangiopathies, microangiopathies

Сахарный диабет (СД) – это группа заболеваний, проявляющаяся в виде метаболических нарушений, которые характеризуются стойкой гипергликемией, являющейся результатом нарушения продукции эндогенного инсулина или взаимодействия инсулина с рецептурным аппаратом клеток-мишеней. Стойкая гипергликемия при СД приводит к повреждению и дисфункции различных органов и систем,

в частности почечной, сердечно-сосудистой и нервной систем, что в итоге приводит к возникновению их недостаточности [1].

Изучение СД является достаточно актуальным вопросом, стоящим перед научным сообществом большинства развитых и развивающихся стран мира. Данный интерес обусловлен весьма большой распространенностью данного заболевания, частотой возникновения осложнений и последующей инвалидизацией данной категории пациентов [2].

При анализе международной статистики во всем мире, по данным на 2023 год, насчитывается порядка 387 млн больных СД, это составляет около 8% населения, кроме того, около 50% – возраст 40-59 лет. Темпы роста распространенности СД продолжают расти, по прогнозам Всемирной Диабетической Федерации, число пациентов к 2030 г. увеличится в 1,5 раза и может достигнуть цифр более 552 млн человек [3].

СД 1 типа представлен нарушением метаболизма углеводов из-за недостаточности или полного отсутствия эндогенного инсулина в результате дисфункции или полной деструкции β -клеток поджелудочной железы [4]. По данным на начало 2023 года, количество больных СД 1 типа в Российской Федерации составляет порядка 277 092 человек, из которых 13 012 – подростки, 35 019 – дети [4]. По сравнению с 2012 годом, где распространенность СД 1 типа составляла 155,9 на 100 тыс. населения, в 2022 году данный показатель уже составляет 191 на 100 тыс. населения [4].

СД 2 типа – нарушение обмена углеводов, возникающее в результате нарушения взаимодействия инсулина с рецепторами клеток-мишеней, зачастую сопровождается нарушением секреции эндогенного инсулина [1]. По статистическим данным, на начало 2023 года количество пациентов СД 2 типа составляет 4 581 990 человек, из которых 246 – подростки, 1049 – дети [5]. По сравнению с 2012 годом, где распространенность СД 2 типа составляла 2036,2 на 100 тыс. населения, в 2022 году распространенность составила 3158,8 на 100 тыс. населения [5].

В большинстве случаев СД неизбежно приводит к возникновению ряда осложнений, которые подразделяются на макро - и микрососудистые [4]. Среди них наибольшую распространенность в структуре осложнений занимают диабетическая нейропатия (41,3% – СД 1 типа; 23,7% – СД 2 типа), диабетическая ретинопатия (28,9% – СД 1 типа; 12,3% – СД 2 типа), диабетическая нефропатия (22,8% – СД 1 типа; 19,1% – СД 2 типа), диабетическая макроангиопатия (5,7% – СД 1 типа; 19,4% – СД 2 типа) [5].

Целью данного обзора явилось освещение вопросов, связанных с установлением взаимосвязи повреждения гликокаликса (ГК) и осложнений СД.

Структура и функции гликокаликса. ГК представлен гликозаминогликанами связанными с белками, которые охватывают мембраны клеток. При микроскопии ГК выглядит как отрицательно заряженный слой в виде геля, находящийся на просветной стороне клеток эндотелия [6]. ГК состоит из протеогликанов и гликопротеинов, которые являются его основными составными молекулами [7]. ГК вырабатывается эндотелиальными клетками и располагается в критической зоне между жидкой частью крови и эндотелием, окутывает весь здоровый сосудистый слой, является составной частью сосудистого барьера и распространяется на большом протяжении от крупных магистральных сосудов вплоть до малейших капилляров [8].

ГК участвует в регуляции сосудистого гомеостаза: регуляция сосудистой проницаемости, тонуса микрососудов, ингибирование микрососудистого тромбоза и участие в регуляции адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [9]. ГК, богатый гликаном, выстилающий просветную поверхность кровеносных сосудов, является первой линией защиты организма от циркулирующих патогенов и различных медиаторов воспаления, а также координирующим взаимодействия лиганд-эндотелиальных рецепторов, лейкоцитарно-тромбоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, сосудистую реактивность и каскад коагуляции [10].

Многочисленные исследования ГК указывают на причинную связь между тяжелыми заболеваниями и последующей дегенерацией и истончением ГК с последующей эндотелиальной дисфункцией и нарушением сосудистого барьера [11]. При истончении и деструкции ГК возникает прямой доступ клеток иммунитета и иных факторов повреждения (активных форм кислорода (АФК) и протеаз) к эндотелию,

что, в свою очередь, приводит к дальнейшему повреждению и дисфункции эндотелиального слоя, что может привести к возникновению таких осложнений, как тромбоз и интерстициальный отек [11].

Роль повреждения гликокаликса в осложнениях сахарного диабета. Во многих исследованиях последних лет определили важную роль стойкой и транзиторной гипергликемии в патофизиологии повреждения ГК при СД. Вероятно, дисфункция ГК является этиологическим фактором хронической эндотелиальной дисфункции при СД 1 и 2 типа [12].

Симуляция острой гипергликемии внутривенным введением раствора глюкозы здоровым людям вызвала истончение ГК на 50% через 6 часов после введения глюкозы [12]. В результате деградации и деструкции ГК повышался уровень гиалуронана в крови, и активизировалась свертывающая система крови, данный эффект купировался введением N-ацетилцистеина [12].

В иных исследованиях также подтверждалась роль деструкции ГК, в них показано, что у пациентов с СД 1 типа при микроальбуминурии значимо увеличено содержание гиалуронана и гиалуронидазы, в то же время значительно сокращена толщина ГК [12].

Пациенты с СД 2 типа не являются исключением, у данной категории пациентов также отмечается повышение в крови гиалуронана и гиалуронидазы, данные изменения нивелировались введением сулодексиды [12].

АФК, продукты гликирования, гиалуронидаза, гепараназа и иные ферменты, участвующие в процессах деструкции ГК, являются основными маркерами повреждения при гипергликемии. Их исследования в крови, вместе с исследованием продуктов дегенерации ГК (синдекан-1, хондроитин сульфат, гепарансульфат), может свидетельствовать об эндотелиальной дисфункции [13]. Проведение данных исследований может быть удобным инструментом определения макро- и микрососудистых осложнений СД [14]. Данные исследования прямо указывают на вовлеченность повреждения ГК в патогенез возникновения осложнений СД.

Нарушение гликокаликса в патофизиологии микрососудистых осложнений СД. Ряд авторов выделяет 4 основных вида дисфункции эндотелия – гемостатическая, адгезивная, ангиогенная и вазомоторная [15]. В большинстве случаев встречается комбинированное нарушение функции эндотелия, изолированное повреждение отмечается в исключительных случаях и является спорадическим [16].

Главным фактором повреждения ГК клеток эндотелия является гипергликемия, как следствие – нарушается барьерная функция сосудистой стенки [17]. При СД значительно увеличивается экспрессия адгезии иммуноглобулинов, селектинов, молекул адгезии тромбоцитов или клеток эндотелия, тромбогенных биомаркеров эндотелия [17]. При нестабильной гликемии, а именно стойкой хронической гипергликемии, повышаются адгезивные свойства ГК за счет чрезмерной эксперсии молекул адгезии, Р- и Е-селектинов на эндотелиоцитах [18].

В последних исследованиях отметили меньший системный объем ГК у условно здоровых добровольцев после искусственной индукции гипергликемии. Данный эксперимент подтверждает причинную роль гипергликемии в последующей деструкции ГК [10].

Рассмотрим основные микрососудистые осложнения, их проявления и патофизиологические аспекты, связанные с повреждением ГК.

Диабетическая ретинопатия. В основе патогенетического механизма лежит гипергликемия. В результате метаболизма глюкозы по полиоловому пути происходит образование сорбитола, за счет накопления которого возникает отек и эндотелиальная дисфункция капилляров глаза, в последующем это может привести к гибели перицитов. В дальнейшем происходит атония капилляров и возникновение микроаневризм в капиллярной системе глаза [19].

В результате дисфункции эндотелия базальная мембрана утолщается и увеличивается риск образования микротромбов в капиллярной сети [19]. В результате вышеуказанных механизмов определенные участки сетчатки кровоснабжаются недостаточно, в результате чего данные зоны становятся источниками патологических факторов роста, что, в свою очередь, приводит к пролиферации сосудов, образованию фибриновых тяжей и мембран. Это является частой причиной тракционной отслойки сетчатой оболочки глаза [19].

Гематоретинальный барьер (ГРБ) состоит из плотных контактов эндотелиальных клеток сосудов, они

поддерживаются астроцитами, перицитами, клетками Мюллера [20]. ГРБ регулирует поступление в клетки и ткани глаза различных полезных веществ, в том числе жирных кислот, также он обеспечивает удаление метаболитов [20].

Сетчатая оболочка весьма богата докозагексаеновой кислотой (ДГК) – в наружных сегментах палочек она локализована рядом с родопсином в мембранах дисков и составляет более 60% всех жирных кислот [21]. Дефицит ДГК приводит, в первую очередь, к различным проявлениям ретинопатии, связанной с увеличением проницаемости гематоретинального барьера [21]. При многих заболеваниях зрительной системы, (например, пигментный ретинит, диабетическая ретинопатия, возрастная макулодистрофия) количество ДГК в сетчатке значимо снижено [21].

Таким образом, хотя прямая связь с развитием ретинопатии и повреждением ГК не установлена, весьма вероятно значительная роль дегенерации ГК в патофизиологических механизмах данной патологии.

Диабетическая нефропатия. Частота развития диабетической нефропатии (ДН) коррелирует с длительностью заболевания и степенью декомпенсации СД, в том числе нестабильной гликемией [22]. По результатам последних отчетов в Российских исследованиях, распространённость ДН составляет, в среднем 30% [22]. Гемофильтрация проходит через 3 барьера: эндотелий капилляров клубочка, базальную мембрану и диафрагму подоцитов. Вероятно, при СД прежде всего повреждается эндотелий, который является первым слоем ультрафильтрации в капиллярах клубочков [23].

ГК покрывает поверхность клубочковых эндотелиоцитов и фенестр, капилляров других сосудистых участков. Являясь гидратированной структурой, она состоит из гликопротеинов, протеогликанов и гликолипидов, что являются структурными компонентами мембраны эндотелиоцитов [24]. В ряде заболеваний, которые приводят к микроальбуминурии и протеинурии ключевым звеном патогенеза является повреждение гломерулярного аппарата и эндотелия со слоем ГК, что подтверждается в ряде исследований [24].

В одном из исследований проводились попытки применения сулодексида (80% гепарансульфат, 20% дерматан сульфат) при дисфункции ГК [25]. Наиболее значимый результат отмечался при терапии ДН [25]. Сулодексид обладает выраженным нефропротективным действием, значимо снижает скорость экскреции альбумина (около 50%) у пациентов с ДН [25]. Как следует из вышеуказанных исследований, сулодексид, вероятно, может восстанавливать ГК, это говорит о том, что истончение ГК, вероятно, играет важную роль в патогенезе ДН [25].

При учете всех вышеуказанных физиологических и патофизиологических процессов, а также результатов терапевтических методов воздействия на ДН можно установить прямую взаимосвязь между повреждением ГК и развитием ДН у пациентов с СД.

Нарушение гликокаликса в патофизиологии макрососудистых осложнений СД. Патофизиологическая взаимосвязь гипергликемии и макрососудистых заболеваний включает: прямые эффекты глюкозы, активацию протеинкиназы C, эндотелиальную дисфункцию в исходе оксидативного стресса и активацию атеровоспалительных цитокинов [26]. Гипертония вместе с СД еще сильнее усугубляет микрососудистые и макрососудистые осложнения за счёт дополнительных механизмов, включающие повреждение артериол и капилляров сетчатки, почек, коронарных сосудов, церебральных и периферических сосудов. Указанные дополнительные факторы ускоряют прогрессирование почечной недостаточности [26].

Атеросклероз. Роль ГК в формировании атеросклероза обсуждается достаточно давно. В очередном исследовании было определено, что наименьшую толщину ГК имеет в местах с самой высокой склонностью к возникновению атеросклероза [27].

При применении высоких концентраций окисленных ЛПНП на m. cremaster хомьяка отмечалось повреждение ГК и увеличение скорости адгезии тромбоцитов [27]. В иных исследованиях также подтверждались данные утверждения, где отмечалось истончение ГК за счет диеты с высоким содержанием жиров и холестерина [27].

Ряд авторов утверждает, что СД является достаточно значимым фактором, влияющим на раннее развитие и прогрессирование атеросклероза [4]. К основным атеросклеротическим заболеваниям относятся: атеросклероз нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные нарушения [4].

Рассмотрим наиболее частые атеросклеротические осложнения у пациентов с СД и изучим наиболее значимые патогенетические механизмы их развития в контексте данного обзора.

Атеросклероз нижних конечностей. Достаточно частым осложнением СД является атеросклероз нижних конечностей, который зачастую приводит к развитию синдрома диабетической стопы (СДС) [3]. СДС представляет собой патологические изменения как периферической нервной системы, так и микроциркуляторного русла и артерий. При данном состоянии страдает также костно-суставной аппарат стопы, все вышеуказанные повреждения приводят к развитию трофических, язвенно-некротических процессов и, как исход, – к гангрене стопы [28].

В результате воздействия повреждающих факторов, таких как гипертензия, гипергликемия, ишемия, возникает активация эндотелиальных клеток, что ведет к биохимическим изменениям и экспрессии адгезивных молекул с последующей адгезией, изменяя адгезивную функцию эндотелия [29]. Для атеросклеротических повреждений характерен схожий патогенетический механизм [29]. Селектины Р и Е связываются с высокоаффинным лигандом – PSGL-1, который гликозилируется, а затем экспрессируется нейтрофилами крови, моноцитами и лимфоцитами [30].

У пациентов с атеросклерозом артерий НК при исследовании селективов Р и Е у пациентов из исследуемой группы ниже, нежели у контрольной. При этом отмечалось увеличение PSGL-1 у пациентов с атеросклерозом НК по сравнению с группой контроля. Снижение селективов имеет связь с гибелью эндотелиоцитов в исходе атеросклероза НК и снижения синтеза молекул адгезии [29]. Данные изменения возникают в результате нарушения адгезивной функции у пациентов с атеросклерозом [29]. Данное исследование подтверждает роль повреждения ГК в патофизиологии атеросклероза.

Ишемическая болезнь сердца. Ряд исследований указывает на роль эндотелиальной дисфункции в развитии коронарного синдрома и ИБС [31]. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), располагающийся в эндотелиальной стенке сосудов, играет важную роль в патогенезе атеросклероза коронарных артерий. Основная часть АПФ представлена в виде сердечного и сосудистого тканевого фактора, и лишь около 10% находится в сыворотке крови. В результате воздействия АПФ происходит образование ангиотензина-II (АТ-II), который является сильнейшим вазоконстриктором. При повреждении эндотелия сосудов происходит увеличение АТ-II, что в сочетании с эндотелиальной дисфункцией активирует сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гомеостаз, гемоастиаз, а также угнетение фибринолиза, это ведет к повышению сосудистой проницаемости [31].

Данные изменения приводят к последующему повреждению сосудистой стенки и атерогенезу [32]. В результате вышеуказанных процессов возникает активная сосудистая перестройка, индукция воспалительных процессов в стенке сосудов, что ведет к облегчению разрыва бляшки, тромбозу коронарных и церебральных сосудов [32].

Инсульт. Интерес при исследовании маркеров геморрагического инсульта вызывает так называемый силированный углеводный антиген (KL-6), который входит в состав гликанов, являющийся структурной единицей ГК [33].

В одном из исследований содержание KL-6 у контрольной группы было значимо ниже, нежели у пациентов в острейшем периоде геморрагического инсульта [33]. При атеросклерозе, инсульте, гипертонической болезни, травме, ишемических и реперфузионных повреждениях, влиянии свободных радикалов, эндотоксина, гипергликемии отмечается повреждение ГК. Повреждение ГК отмечается при таких состояниях, как инсульт, ГБ, ишемические повреждения, гипергликемия [30]. Вышеизложенные процессы повышают сосудистую проницаемость и вызывают метаболические нарушения [30]. Маркеры повреждения ГК могут стать ценным инструментом в руках клиницистов при прогнозировании или диагностике различных критических состояний, в том числе и при оценке риска геморрагического инсульта при СД [34].

Учитывая вышеуказанные механизмы и данные исследований, можно чётко отследить взаимосвязь между повреждением и истончением ГК и развитием макроангиопатических осложнений.

Артериальная гипертензия. Деструкция ГК ведет к повышению проницаемости сосудистой стенки, что индуцирует интерстициальные отеки, гиперкоагуляцию, а также потерю контроля над тонусом сосудистой стенки, в результате возникает гиперплазия интимы сосудов, образуется атерома и, как

исход, происходит прогрессирование гипертонической болезни (ГБ).

Деструкция ГК имеет значимые патофизиологические последствия, поскольку ведёт к повышению сосудистой проницаемости и индуцирует интерстициальные отёки, провоцирует более быстрое развитие сосудистого воспаления, гиперкоагуляцию и потерю контроля над тонусом сосудистой стенки, повреждение и гиперплазию интимной оболочки сосудов с возникновением атеромы и прогрессированием гипертонической болезни (ГБ) [35].

В недавнем клиническом исследовании у пациентов с впервые выявленной АГ, без ранее проводимой антигипертензивной терапии, отмечалась обратная связь между толщиной ГК и жесткостью артерий, также отмечались нарушение кровообращения в коронарной системе и деформация левого желудочка [35]. Теми же авторами было отмечено, что при преэклампсии выявляется снижение толщины ГК, вместе с тем отмечалось повышение гиалуронана и гепарансульфата, протеогликанов [36]. Деградация ГК имеет установленную взаимосвязь с аномальной эластичностью артерий и снижением резерва коронарного кровотока, что подтверждает значение нарушения целостности ГК в патогенезе ГБ и последующих осложнений [12].

Заключение. Многочисленные исследования повреждения ГК и исследования маркёров его повреждения при различных состояниях доказывают его вовлеченность в различные патофизиологические процессы, лежащие в основе развития осложнений СД. Таким образом, при развитии ЭД вследствие истончения ГК возникает нарушение процессов регуляции сосудистой проницаемости, тонуса капилляров и крупных сосудов, что приводит к нарушению их функции и последующему развитию каскада патологических реакций, что, безусловно, вносит значительный вклад в ухудшение общего состояния у пациентов с СД. Дальнейшее изучение ГК, определение его вклада в развитие осложнений СД является перспективным направлением исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Статья соответствует специальности 3.3.3 патологическая физиология

Сведения о вкладе авторов в работу.

Воробьева 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%).

Список литературы:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020. 23 (2). 4–102. DOI: 10.14341/DM12507
2. Chicharro-Luna E, Pomares-Gómez FJ, Ortega-Ávila AB, Marchena-Rodríguez A, Blanquer-Gregori JFJ, Navarro-Flores E. Predictive model to identify the risk of losing protective sensibility of the foot in patients with diabetes mellitus. Int Wound J. 2020. 17 (1). 220–227. DOI: 10.1111/iwj.13263.
3. Артикова, А. Ф. Артиков А.Ф. Эпидемиология, этиологии и патогенез синдрома диабетической стопы. Academic research in educational sciences, vol. Special Issue, no. 1, 2023, pp. 248-254.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный). М. 2019. на русском языке. DOI: 10.14341/DM221S1.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических

- показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023. 26. 104–123. DOI: 10.14341/DM13035
6. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. 2018. 10:701. DOI: 10.3390/polym10070701
 7. Jedlicka J., Becke B. F., Chappell D. Endothelial glycocalyx. Crit. Care Clin. 2020. 36. 217–232. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.007
 8. Сокологорский С.В. Гликокаликс – рождение новой клинической парадигмы. Анестезиология и реаниматология. 2018. 22 29. DOI: 10.17116/anaesthesiology201804122
 9. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón G.A., Hernandez G., Murray P., De Backer D. The endothelium in sepsis. Shock. 2016. 45.259–70. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000473.
 10. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А. Роль эндотелиального гликокаликса в патогенезе заболеваний. Вестник молодого ученого. 2023. № 12. С. 27–32.
 11. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology. 2022. 9. DOI:10.3389/fmed.2022.898592
 12. Зиганшина М. М., Зиганшин А. Р., Халтурина Е. О., Баранов И. И. Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. 21. 91–103. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3316
 13. Foote CA., Soares RN., Ramirez-Perez F.I, Ghiarone T., Aroor A., Manrique-Acevedo C., Padilla J., Martinez-Lemus L. Endothelial Glycocalyx. Compr Physiol. 2022. 12. 3781–3811. DOI: 10.1002/cphy.c210029.
 14. Dogne S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: involvement of hyaluronan and hyaluronidases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018.38.1427–39. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.310839
 15. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение. Клиническая лабораторная диагностика. 2019. 64. 1. 34–41.
 16. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019. 18. 2. 19–27. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
 17. 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. 47–55. DOI: 10.17116/otorino20248901121.
 18. Yilmaz O., Afsar B., Ortiz A., et al. The role of endothelial glycocalyx in health and disease. Clin Kidney J. 2019. 12. 611–9. DOI:10.1093/ckj/sfz042.
 19. Вербовая Н.И., Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф., Галкин Р.А. Микрососудистые осложнения сахарного диабета. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. 8. 4. 44–54. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-14006.
 20. Sugasini D., Yalagala PCR., Subbaiah PV. Efficient Enrichment of Retinal DNA with Dietary Lysophosphatidylcholine-DNA: Potential Application for Retinopathies. 2020. 12. DOI: 10.3390/nu12103114.
 21. Парнова Р. Г. роль эндотелиального транспортера лизофосфатидилхолина Mfsd2a в поддержании целостности гематоэнцефалического барьера и поступления в мозг омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. 2022. 108. 5. 547–561 DOI: 10.31857/S0869813922050132.
 22. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска. Вестник ВолГМУ. 2021. 1 (77).
 23. Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С., Кузнецов С.Г., Быць Т.Н.. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе диабетической болезни почек. Почки. 2018. 7 (1). 11–17.
 24. Семенова, И. В., Чугунова, Л. А., Ильин, А. В., Князева, А. П., Чиркова, Л. Д., Шестакова М.

- В., Дедов И. И. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2010. (2). 34–39. DOI: 10.14341/2072-0351-5671.
25. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А. Медикаментозная коррекция повреждений гликокаликса. Забайкальский медицинский вестник. 2023. 2. DOI: 10.52485/19986173_2023_2_131.
 26. Элламонов С.Н., Ташкенбаева Э.Н., Абдиева Г.А., Насырова З.А., and Хамидов Н.С. Факторы прогрессирования артериальной гипертензии у больных в коморбидности с сахарным диабетом 2 типа. Journal of cardiorespiratory research. 2. 2. 2021. 16-21. DOI:10.26739/2181.
 27. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Черняго Т.Ю. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2020. 15 (1). 107–112.
 28. Юсупова Ш.К., Бекашев И.Б., Душодов А.Д. Синдром диабетической стопы в клинической практике. Экономика и социум. 2021. 1-2 (80). 837–845.
 29. Короткова Н.В., Калинин Р. Е., Сучков И. А., Никифорова Л.В., Рябков А.Н. Изучение содержания Р-, Е-селектинов и гликопротеинового лиганда PSGL-1 у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей" Молекулярная медицина. 2022. 20. 2. 39–45. DOI: 10.29296/24999490-2022-02-06.
 30. Pillinger N.L., Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. Anaesthesia and Intensive Care Medicine, 2017. 45 (3). 295–307. DOI: 10.1177/0310057X1704500305.
 31. Гребенчиков О.А., Долгих В.Т., Прокофьев М.Д. Эндотелиальная дисфункция как важнейший патогенетический фактор развития критического состояния. Вестник СурГУ. Медицина. 2021. 3 (49). 51–60. DOI:10.1161/JANA.118.010647.
 32. Гудз А. И. Возможности усовершенствования дистальных аутологических реконструкций у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей. Запорож. мед. журн. 2019. 21 (1). 49–54. DOI 10.14739/2310-1210.2019.1.155809.
 33. Голубев А.М., Гречко А.В., Говорухина М.А., Захарченко В.Е., Кузовлев А.Н., Петрова. Общая реаниматология. 2020. 16 (3). 34–45. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-34-45.
 34. Gaudette S., Hughes D., Boller M. The endothelial glycocalyx: Structure and function in health and critical illness. Journal of veterinary emergency and critical care. 2020. 18. DOI: 10.1111/vec.12925.
 35. Konomidis I., Voumvourakis A., Makavos G., et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives. J Clin Hypertens. 2018. 20 (4). 672–679. DOI:10.1111/jch.13236.
 36. Weissgerber TL., Garcia-Valencia O., Milic NM., et al. Early Onset Preeclampsia Is Associated With Glycocalyx Degradation and Reduced Microvascular Perfusion. J Am Heart Assoc. 2019. 8 (4). DOI:10.1161/JANA.118.010647.

References:

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Y., Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu. Diabetes mellitus type 2 in adults. Diabetes Mellitus. 2020. 23 (2). 4–102. in Russian. DOI: 10.14341/DM12507.
2. Chicharro-Luna E., Pomares-Gómez FJ., Ortega-Ávila AB., Marchena-Rodríguez A., Blanquer-Gregori JFJ., Navarro-Flores E. Predictive model to identify the risk of losing protective sensibility of the foot in patients with diabetes mellitus. Int Wound J. 2020. 17 (1). 220–227. in Russian. DOI: 10.1111/iwj.13263.
3. Artikova A. F., Artikov A. F. Epidemiology, etiology and pathogenesis of diabetic foot syndrome. Academic research in educational sciences, vol. Special Issue, no. 1. 2023. 248–254. in Russian.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 9th issue (supplemented). M. 2019. in Russian. DOI: 10.14341/DM221S1.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiologic indicators according to the Federal Diabetes Mellitus Register for the period 2010 - 2022. Diabetes mellitus. 2023. 26. 104-123. in Russian. DOI: 10.14341/DM13035

6. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. 2018. 10:701. DOI: 10.3390/polym10070701
7. Jedlicka J., Becke B. F., Chappell D. Endothelial glycocalyx. Crit. Care Clin. 2020. 36. 217–232. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.007
8. Sokologorsky S.V. Glycocalyx - the birth of a new clinical paradigm. Anesthesiology and resuscitation. 2018. 22 29. in Russian.
9. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón G.A., Hernandez G., Murray P., De Backer D. The endothelium in sepsis. Shock. 2016. 45.259-70. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000473.
10. Vorobyeva A.P., Bykov Y.V., Baturin V.A. Role of endothelial glycocalyx in the pathogenesis of diseases. Bulletin of young scientist. 2023. № 12. C. 27–32. in Russian.
11. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology. 2022. 9. DOI:10.3389/fmed.2022.898592.
12. Ziganshina M. M., Ziganshin A. R., Khalturina E. O., Baranov I. I. Arterial hypertension as a consequence of endothelial glycocalyx dysfunction: a modern view on the problem of cardiovascular diseases. Cardiovascular therapy and prophylaxis. 2021. 21. 91–103. in Russian.
13. Foote CA., Soares RN., Ramirez-Perez FI., Ghiarone T., Aroor A., Manrique-Acevedo C., Padilla J., Martinez-Lemus L. Endothelial Glycocalyx. Compr Physiol. 2022. 12. 3781-3811. DOI: 10.1002/cphy.c210029.
14. Dogne S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: involvement of hyaluronan and hyaluronidases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018.38.1427-39. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.310839
15. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic value. Clinical Laboratory Diagnostics. 2019. 64. 1. 34–41. in Russian.
16. Vlasov T.D., Nesterovich I.I., Szymanski D.A. Endothelial dysfunction: from private to general. Return to the "old paradigm"? Regional blood circulation and microcirculation. 2019. 18. 2. 19–27. in Russian. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
17. Popikhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D., Kiriyaizi T.S., Ivanov A.N. Role of diabetes mellitus in the occurrence and development of endothelial dysfunction. Problems of Endocrinology. 2020. 66. 47–55. in Russian.
18. Yilmaz O., Afsar B., Ortiz A., et al. The role of endothelial glycocalyx in health and disease. Clin Kidney J. 2019. 12. 611-9. DOI:10.1093/ckj/sfz042.
19. Verbovaya N.I., Dolgikh Y.A., Verbovoy A.F., Galkin R.A. Microvascular complications of diabetes mellitus. Endocrinology: news, opinions, and education. 2019. 8. 4. 44-54. in Russian. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-14006.
20. Sugasini D., Yalagala PCR., Subbaiah PV. Efficient Enrichment of Retinal DHA with Dietary Lysophosphatidylcholine-DHA: Potential Application for Retinopathies. 2020. 12. DOI: 10.3390/nul2103114.
21. Parnova R. G. The role of endothelial lysophosphatidylcholine transporter Mfsd2a in maintaining blood-brain barrier integrity and brain entry of omega-3 polyunsaturated fatty acids. 2022. 108. 5. 547–561. in Russian. DOI: 10.31857/S0869813922050132.
22. Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Murkamilova J.A., Yusupov F.A. Diabetic nephropathy: prevalence and risk factors. Bulletin of VolGMU. 2021. 1 (77). in Russian.
23. Gozhenko A.I., Kuznetsova A.S., Kuznetsova E.S., Kuznetsov, S.G., Bytsy T.N. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic kidney disease. Kidney. 2018. 7 (1). 11–17. in Russian.
24. Semenova I. V., Chugunova L. A., Ilyin A. V., Knyazeva A. P., Chirkova L. D., Shestakova M. V., Dedov I. I. Effect of glycosaminoglycans on the course of diabetic nephropathy at the stage of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2010. (2). 34-39. in Russian. DOI: 10.14341/2072-0351-5671.
25. Vorobyeva A.P., Bykov Y.V., Baturin V.A. Medikamentoynaya corrections of glycocalyx damage. Transbaikal Medical Bulletin. 2023. 2. in Russian. DOI: 10.52485/19986173_2023_2_131.

26. Ellamonov S.N., Tashkenbaeva E.N., Abdieva G.A., Nasyrova Z.A., and Khamidov N.S. Factors of arterial hypertension progression in patients in comorbidity with diabetes mellitus type 2. Journal of cardiorespiratory research. 2021. 2. (2). 16–21. in Russian. DOI:10.26739/2181.
27. Shevchenko Y.L., Stoyko Y.M., Gudymovich V.G., Chernyago T.Y. Endothelial glycocalyx in ensuring the function of the cardiovascular system. Bulletin of the N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center. 2020. 15 (1). 107–112. in Russian.
28. Yusupova Sh.K., Bekashev I.B., and Dulshodov A.D. Diabetic foot syndrome in clinical practice. Ekonomika i sotsium. 1-2 (80). 2021. 83–845. in Russian.
29. Korotkova N.V., Kalinin R.E., Suchkov I.A., Nikiforova L.V., Ryabkov A.N. Study of the content of P-, E-selectins and glycoprotein ligand PSGL-1 in patients with atherosclerosis of lower limb arteries" Molecular Medicine. 2022. 20. 2. 39–45. in Russian. DOI: 10.29296/24999490-2022-02-06.
30. Pillinger N.L., Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. Anaesthesia and Intensive Care Medicine, 2017. 45 (3). 295–307. DOI: 10.1177/0310057X1704500305.
31. Grebenchikov O.A., Dolgikh V.T., Prokofiev M.D. Endothelial dysfunction as the most important pathogenetic factor in the development of the critical state. Bulletin of Surgut State University. Medicine. 3 (49). 2021. 51–60. in Russian. DOI:10.35630/2022/12/6.13.
32. Gudza A. I. Possibilities of improvement of distal autologous reconstructions in patients with chronic critical lower limb ischemia. Zaporozh. med. zhurn. 2019. 21 (1). 49–54. DOI 10.14739/2310-1210.2019.1.155809.
33. Golubev A.M., Grechko A.V., Govorukhina M.A., Zakharchenko V.E., Kuzovlev A.N., Petrova. General resuscitation. 16 (3). 34–45. in Russian. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-34-45.
34. Gaudette S., Hughes D., Boller M. The endothelial glycocalyx: Structure and function in health and critical illness. Journal of veterinary emergency and critical care. 2020. 18. DOI: 10.1111/vec.12925.
35. Konomidis I., Voumvourakis A., Makavos G., et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives. J Clin Hypertens. 2018. 20 (4). 672–679. DOI:10.1111/jch.13236.
36. Weissgerber TL., Garcia-Valencia O., Milic NM., et al. Early Onset Preeclampsia Is Associated With Glycocalyx Degradation and Reduced Microvascular Perfusion. J Am Heart Assoc. 2019. 8(4). DOI:10.1161/JAHA.118.010647.