

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-7-26-36

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ПОЗИЦИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ГЛИКОКАЛИКСА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

М. М. Зиганшина, С. В. Павлович¹

В настоящее время обсуждается роль эндотелиального гликокаликса в качестве новой терапевтической мишени для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертоническую болезнь. Проводится активный поиск фармакологических подходов к защите эндотелиального гликокаликса от деградации или его регенерации. В обзоре обобщены и систематизированы экспериментальные и клинические данные об эффектах фармакологических веществ разных групп, а также отдельных молекул и их комбинаций на эндотелиальный гликокаликс сосудов. Представленные данные могут служить основой для разработки новых подходов к этиотропной терапии гипертонической болезни.

Ключевые слова: эндотелиальный гликокаликс; артериальная гипертензия; фармакология сердечно-сосудистых заболеваний.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время около 45 % взрослого населения страдают гипертонической болезнью (ГБ), которая характеризуется наличием артериальной гипертензии (АГ) — синдромом повышения систолического артериального давления (САД) более 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) более 80 мм рт. ст. Причем распространенность ГБ повышается с возрастом, достигая до 60 % в возрастной группе старше 60 лет [52]. Предполагается, что к 2025 г. число пациентов с ГБ может увеличиться на 15 – 20 %, и составит 1,5 миллиарда человек во всем мире. Распространенность ГБ в России у мужчин достигает 47 %, у женщин, в сопоставимых возрастных группах, — около 40 % [3].

Значительную проблему представляют гипертонические расстройства во время беременности (ГРБ), которые развиваются в 5 – 10 % наблюдений, и являются одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности. Последствия ГРБ снижают качество последующей жизни матери и ребенка и могут проявляться в высокой частоте развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарном диабете и атеросклерозе у перенесших это осложнение [8]. В связи с этим особенно остро стоит вопрос о фармакологической кор-

рекции ГБ, поскольку длительное течение ГБ способствует развитию хронической сердечной и почечной недостаточности, ишемической болезни сердца, инсульта и инфаркта миокарда, что ставит ГБ на ведущее место по инвалидизации и смертности населения в мире.

Известно, что эндотелиальная дисфункция является одним из наиболее значимых факторов патогенеза ГБ [41]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что клинические признаки дисфункции эндотелия развиваются вследствие дисфункции протективного поверхностного слоя - эндотелиального гликокаликса (ЭГК) — лабильного комплекса, расположенного на люминальной поверхности эндотелиальных клеток и состоящего из углеводной части гликолипидов, гликопротеинов, протеогликанов и полисахаридов, который в физиологических условиях достигает толщины 2,1 – 2,5 мкм [5, 6, 85]. Состав ЭГК представлен в табл. 1.

Дисфункция ЭГК развивается из-за его “сдувания” (шелушивания) с поверхности эндотелия в ответ на провоспалительные стимулы, окислительный стресс или воздействие токсинов. Даже незначительные изменения гомеостаза сосудов могут приводить к шелушиванию ЭГК. Вследствие шелушивания происходит деструкция ЭГК, в результате которой нарушается его структура, и может оголяться поверхность эндотелиальной клетки [38, 72]. Поскольку ЭГК определяет все ключевые функции эндотелиальных клеток, его дисфункция ведет к нарушению сосудистого го-

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова” Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. академика Опарина, 4.

меостаза и развитию возрастной сосудистой дисфункции, а также заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений [5, 11, 87, 93]. Функции нормального (интактного) ЭГК и их изменение при шелушивании компонентов ЭГК представлены в табл. 2.

Поскольку ЭГК является значимой структурой эндотелия, от которой зависит его функциональная активность, то одно из предположений, которое формируется в современной клинической фармакологии, связано с представлениями о том, что ЭГК может быть новой терапевтической мишенью, в том числе, для профилактики возрастной сосудистой дисфункции. В настоящее время список лекарственных препаратов и биологически активных молекул, которые использовались *in vitro* и *in vivo* в клеточных и животных моделях для протекции и регенерации ЭГК достаточно внушительный. Однако клинические исследования, в которых применяется патогенетически направленная терапия на восстановление ЭГК, практически отсутствуют.

Среди подходов, которые могут быть использованы для фармакологической коррекции ЭГК, отмечают: восстановление (регенерацию) поврежденного ЭГК путем стимуляции синтеза отдельных компонентов ЭГК с пролонгированной защитой от дальнейшего повреждения; предотвращение ферментативной деградации ЭГК [87] и устранение факторов, которые вызывают деструкцию ЭГК [97].

1. Плазмозамещающие лекарственные средства

Отмечается защитное и способствующее регенерации действие ряда лекарственных средств (ЛС), используемых для инфузионной терапии, в частности, свежезамороженной плазмы (СЗП) для клинического использования (табл. 3) на восстановление ЭГК после массивных кровопотерь на экспериментальных моделях. Так, в обзоре S. Varelli и L. Alberio [18] обобщены результаты экспериментальных исследований свидетельствующих о том, что проявлением протективного эффекта СЗП является восстановление экспрессии синдекана-1, который позиционируется как необходимый фактор регенерации ЭГК. У мышей с нокаутом гена *Sdc-1* протективный эффект СЗП не был зафиксирован, по сравнению с мышами дикого типа. У-

становлено, что только раннее использование СЗП при геморрагическом шоке может оказать клинически значимый положительный эффект за счет сохранения или восстановления ЭГК и, следовательно, поддержания гомеостатических функций эндотелия [18].

Предполагают, что эффект СЗП связан с ее определенными компонентами, в частности, альбумином и адипонектином [24]. Удаление альбумина из инфузионной жидкости, перфузирующей эндотелиальные клетки в эксперименте *in vitro*, вызывает шелушивание и деструкцию ЭГК. По-видимому, стабилизация структуры ЭГК обеспечивается за счет электростатического взаимодействия между остатками аминокислоты аргинина в молекуле альбумина и отрицательно заряженными гликозаминогликанами (ГАГ) ЭГК. На изолированном сердце морской свинки в условиях моделирования ишемии в эксперименте было показано, что при перфузии сердца физиологическим раствором или раствором с гидроксипроцеллюлозой развивается интерстициальный отек. При аналогичных условиях перфузии с раствором, содержащим альбумин, интерстициальный отек не развивается, и обнаруживается интактный ЭГК, что подтверждается электронной микроскопией [53]. Альбумин связывается с ЭГК, защищает его от ферментативной деградации, а также от влияния активных форм кислорода и снижает адгезию лейкоцитов к стенке сосудов, тем самым, уменьшая проявление воспаления [12].

Необходимо также отметить, что протективные свойства альбумина могут быть обусловлены его свойствами как одного из основных переносчиков фосфолипидов сфингозин-1-фосфата (S1P). Введение в инфузионные среды S1P в эксперименте блокирует деструктивные изменения ЭГК, и стимулирует его регенерацию [87]. Установлено S1P-зависимое протективное влияние плазмы на эндотелиальные клетки пупочного канатика человека (HUVEC) при моделировании условий массивной травмы с геморрагическим шоком [40]. Предполагают, что S1P играет ключевую роль в защите ЭГК через взаимодействие с соответствующим рецептором S1P1, который сопряжен с G-белком. Это лиганд-рецепторное взаимодействие активирует сигнальные пути, результатом чего является ингибирование

Таблица 1. Биохимический состав эндотелиального гликокаликса

Семейство молекул	Представители	Ссылки
Гликопротеины	Е-селектин, Р-селектин, ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, PECAM-1, VE-кардегин, JAM-1, JAM-2, JAM-3, ClyCAM-1, CD34, MadCAM-1	[6, 87, 104, 105]
Гликофинголипиды	Лактоцерамид (LacCer), сульфоглюкуронозилпараглобозид (SGPG), глоботриаозилцерамид (Gb3Cer), глоботетраозилцерамид (глобозид, Gb4Cer), моносиалодигексозилганглиозид (GM3)	[104, 105]
Протеогликаны	Перлекан, версикан, эндокан, декорин, бигликан, синдекан-1, -2, -4, глипикан-1	[29, 72, 104]
Гликозаминогликаны	Гиалуронан, гепарансульфат, хондроитин сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат	[6, 29, 31, 72, 87]
Молекулы, ассоциированные с гликокаликсом	Фактор фон Виллебранда, тромбомодулин, антитромбин III, кофактор гепарина II	[6, 87, 104, 105]

активности протеаз (ММП-9 и ММП-13), вызывающих расщепление эктодомена синдекана-1 и шеддинг гепарансульфата и хондроитин сульфата [102]. S. A. Mensah было показано, что экзогенное введение *in vitro* S1P в комбинации с гепарансульфатом способствует экспрессии коннексина 43 и восстановлению межклеточных контактов после ферментативной деградации ЭГК гепариназой III. Отмечалось, что и S1P и экзогенный гепаран сульфат восстанавливали экспрессию собственного гепарансульфата после деградации, но только комбинация обеих молекул восстанавливает межклеточные контакты и способствует гомеостазу сосудов [67]. По данным немногочисленных клинических исследований, S1P стали рассматривать как перспективный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний, ГБ, который может также свидетельствовать о развитии гипертензии во время беременности, в частности, преэклампсии (ПЭ) [36, 55].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что оценка ЭГК (определение толщины ЭГК и его свободных компонентов в крови, в частности, синдекана-1 и гепарансульфата) в комплексе со стандартными мероприятиями может быть включена в руководство по заместительной терапии при острых кровопотерях и может предопределять стратегию реанимационных мероприятий у пациентов с гиповолемическим/геморрагическим и септическим шоком. В случае массивного щелушивания ЭГК и возрастания в крови содержания свободных ГАГ, для стабилизации ЭГК и поддержания нормальной функции сосудов следует использовать переливание крови или СЗП, а не коллоидные или кристаллоидные растворы [49, 90, 92], поскольку при поврежденном ЭГК их введение не восполняет общий объем крови, а способст-

вует развитию интерстициальных отеков, из-за недостаточной эффективности при нарушенных межклеточных контактах [31]. Для предоперационной подготовки рекомендуется использовать инфузионные растворы с альбумином вследствие их более выраженного гликокаликс-протективного эффекта [53]. Однако, не только состав препаратов для инфузионной терапии влияет на ЭГК, но и объем вводимого ЛС. В частности, инфузионная нагрузка может вызвать дополнительное повреждение ЭГК, что отмечалось не только в эксперименте [100], но и у пациентов с септическим шоком [74]. При этом показано, что терапия препаратами аллогенной донорской крови в подобных случаях, имеет более выраженное протективное действие на ЭГК, по сравнению с растворами с альбумином, коллоидами и кристаллоидами [17].

Таким образом, накопленные к настоящему моменту данные относительно СЗП и альбумина, позволяют высказать предположение о наличии у этих ЛС эндотелий-протективного эффекта, реализуемого посредством стимуляции процессов регенерации ЭГК. Однако для инфузионной терапии используются также ряд компонентов крови (эритроцитарная и тромбоцитарная масса, криопреципитат), производных плазмы (факторы свертывания и иммуноглобулины) и плазмозамещающих средств (гидроксипроцерамол) относительно которых экспериментальные данные неоднозначны или отсутствуют, что открывает дополнительные возможности для исследований в этой области.

2. Общие анестетики и седативные средства

Ограниченные данные о влиянии на ЭГК ЛС для общей анестезии обобщены, главным образом, для севофлурана, который обеспечивает быстрое введение в

Таблица 2. Функции эндотелиального гликокаликса при физиологических и патологических условиях

Функция	Интактный эндотелиальный гликокаликс	Поврежденный эндотелиальный гликокаликс	Ссылки
Регуляция механочувствительности эндотелиальных клеток	Слой ЭГК функционирует как механотрансдуктор, трансформирующий и передающий нагрузку от напряжения сдвига крови на эндотелиальные клетки. Происходит стимуляция продукции эндотелиальной NO — синтазы, регулирующей образование эндогенного оксида азота и поддерживающей физиологические значения АД	Снижение механочувствительности эндотелиальных клеток, воздействие нагрузки напряжения сдвига крови на апикальную мембрану эндотелиальной клетки с блокадой продукции эндогенного NO, недостаточной вазодилатацией, нарушением регуляции сосудистого тонуса, подъемом АД	[2, 7, 9, 58, 66, 72, 93, 105]
Регуляция сосудистой проницаемости	ЭГК имеет структуру селективного молекулярного сита, обеспечивая проницаемость для низкомолекулярных соединений, избирательно проницаем для макромолекул, выполняет барьерную функцию	Щелушивание ЭГК приводит к нарушению его структуры и повышению сосудистой проницаемости для высокомолекулярных белков плазмы (альбумина) и развитию тканевого отека с потерей барьерной функции	[38, 75, 105]
Регуляция взаимодействия клеток крови с сосудистой стенкой	Ингибирует адгезию лейкоцитов, коагуляцию, продукцию и накопление АФК за счет экранирования молекул клеточной адгезии цепями гликанов, создания капиллярного сопротивления, и включенных в его состав тромбомодулина, антитромбина III, эндотелиального рецептора протеина С, белкового ингибитора тканевого фактора TFPI и внеклеточной супероксиддисмутазы	Щелушивание или деструкция внешнего слоя приводит к удалению факторов тромборезистентности и антиоксидантов; увеличению продукции радикалов O ₂ ⁻ ; оголению молекул клеточной адгезии	[66, 72, 82, 87, 93, 105]

наркоз, и быстрый выход из него (табл. 3). Первое экспериментальное исследование, свидетельствующее о его протективном влиянии на ЭГК, было выполнено на изолированных препаратах сердца морской свинки, которые подвергались ишемии/реперфузии [15]. Позднее, также в эксперименте на препаратах сердца свиньи было показано, что протективный эффект севофлурана на ЭГК превосходит эффект пропофола (2,6-диизопропилфенола), что оценивалось по снижению выделению в кровь гепарансульфата [16]. На модели индуцированной ишемии/реперфузии после легочной аутотрансплантации у свиней, было показано, что в группе с севофлураном в крови выявляются значимо низкие уровни цитокинов, хемокинов и молекул клеточной адгезии, а также гепарансульфата и синдекана-1, чем в группе с пропофолом [30].

Исследование механизма протективного действия севофлурана на ЭГК на модели окислительного стресса в аорте крыс показало, что применение севофлурана после индукции окислительного стресса восстанавливает толщину ЭГК, эндотелий-зависимую вазодилатацию и экспрессию фермента бета-галактозид альфа-2,6-сиалилтрансферазы (ST6Gal-I), который катализирует присоединение α -сиаловой кислоты к остаткам галактозы в составе гликоконъюгатов ЭГК [54]. Поскольку известно, что остатки сиаловой кислоты в составе ЭГК регулируют проницаемость сосудов и антиоксидантную активность [22, 70], механизм протективного действия севофлурана на ЭГК, в частности, связан с восстановлением экспрессии ST6Gal-I.

При исследовании побочных эффектов, развивающихся вследствие передозировки пропофолом, было высказано предположение о деструктивном влиянии

пропофола на ЭГК и связи развития дисфункции эндотелия с дисфункцией ЭГК, которая наблюдается из-за его передозировки. Это предположение было проверено в исследовании М. С. Lin, et al., которые установили, что в высоких дозах пропофол *in vitro* вызывают снижение экспрессии синдекана-1 и синдекана-4, мРНК перлекана и гепарансульфата, а также понижение уровня никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺)/NADH и концентрации АТФ в эндотелиальных клетках микрососудов человека (НМЕС-1). Внутривенное введение пропофола мышам индуцирует АТФ-зависимое снижение экспрессии компонентов ЭГК и, как следствие, приводит к повышенной проницаемости сосудов из-за потери барьерной функции ЭГК [63].

Однако клиническое исследование, проведенное у пациентов с резекцией легкого, выполненной в условиях искусственной вентиляции легких, не подтвердило эффективную защиту ЭГК севофлураном, по сравнению с пропофолом, что было оценено по отсутствию значимых различий в содержании VCAM-1, синдекана-1 и гепарансульфата в крови пациентов, получавших оба этих ЛС. При применении севофлурана выделение гепарансульфата в кровь было менее выражено, но не достигало уровня значимости [56]. Однако, данное исследование имеет ограничения, поскольку оценка деструкции ЭГК не была проведена исчерпывающим образом и включала только определение ограниченного числа молекулярных маркеров в крови, свидетельствующих о щелушивании ЭГК, поэтому необходимы дальнейшие исследования влияния ЛС для наркоза на ЭГК.

Таблица 3. Гликокаликс-протективные эффекты лекарственных средств различных фармакологических групп

Лекарственные средства	Эффекты
Свежезамороженная плазма	Регенерация гликокаликса [18, 67, 87], стабилизация структуры гликокаликса [53], защита от ферментативной деградации [102]
Севофлуран	Регенерация гликокаликса [16, 54]
Дексметомидин	Устраняет факторы, повреждающие гликокаликс [86]
Гепарин	Протекция за счет взаимодействия с компонентами гликокаликса [29], защита от ферментативной деградации [65, 82], устраняет факторы повреждающие гликокаликс [12, 85]
Сулодексид	Регенерация гликокаликса [20, 27, 47], защита от ферментативной деградации [62, 64, 84], устраняет факторы, повреждающие гликокаликс [62, 64], восстанавливает функции гликокаликса [61, 75, 76]
Антитромбин III	Защита от ферментативной деградации [35, 96], устраняет факторы, повреждающие гликокаликс [13, 59, 81], восстанавливает функции гликокаликса [34, 35, 50]
Глюкокортикостероиды	Устраняют факторы, повреждающие гликокаликс [20, 26, 106], защита от ферментативной деградации [19, 37], восстанавливает функции гликокаликса [48]
Антиоксиданты	Устраняет факторы, повреждающие гликокаликс [10, 28, 97]
Метформин	Регенерация гликокаликса [43, 94], восстанавливает функции гликокаликса [39, 43, 99], устраняет факторы, повреждающие гликокаликс [14, 21, 45, 79]
Атрасентан	Защита от ферментативной деградации [25]

Имеются данные о протективном действии на ЭГК дексдора (дексмедетомидина) – селективного агониста α_2 -адренорецепторов, который обладает широким спектром фармакологического действия (табл. 3). Установлено, что механизм гемодинамических эффектов дексмедетомидина не ограничивается снижением симпатического тонуса ЦНС и уменьшением выброса норадреналина в периферических синапсах симпатической части вегетативной нервной системы [4], но также, по-видимому, связан с малоисследованным противовоспалительным действием [86]. В эксперименте было показано, что введение дексмедетомидина повышает выживаемость, и сохраняет ЭГК на модели теплового шока у крыс, что оценивалось по содержанию синдекана-1 в крови и толщине ЭГК [57].

3. Средства, понижающие свертывание крови

Перспективным подходом с позиции этиотропной терапии, направленной на защиту ЭГК, является применение антикоагулянтов (табл. 3): препаратов нефракционированного гепарина (гепарин, гепарин натрия, гепарин кальция), препаратов низкомолекулярного гепарина (тинзапарин, эноксапарин и др.) и ЛС, представляющих собой смесь гликозаминогликанов (сулодексид) [29].

3.1. Гепарин

Гепарин химически и структурно очень близок с гликозаминогликаном гепаран сульфатом, который является основным структурным компонентом ЭГК [42]. Основным свойством гепарина, определяющим его применение как антикоагулянта, является способность связывать, и активировать антитромбин (АТ). Это обуславливает его широкое использование при сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваниях, сепсис-индуцированной коагулопатии, а также в кардиохирургии и онкологии [29, 44].

В серии экспериментальных исследований было показано, что независимо от антикоагулянтного эффекта препараты гепарина (тинзапарин и эноксапарин) могут осуществлять протекцию ЭГК за счет взаимодействия с N- и 6-O-сульфатированными остатками гепарансульфата ЭГК, блокируя, таким образом, сайты для взаимодействия с лейкоцитами при воспалении [29], а также выступать в роли конкурентных ингибиторов гепариназы и других ферментов [65, 82]. Было показано, что при окислительном стрессе, который сопровождается активацией ферментов окисления, в том числе, вследствие их высвобождения из лейкоцитов, нейтрофилов и тучных клеток происходит активация ксантиноксидазы, которая в норме, наряду с эндотелиальной НАДФН-оксидазой-2 и супероксиддисмутазой связана с ГАГ гликокаликса. В эксперименте на сосудах мышей было показано, что при моделировании условий ишемии-реперфузии, которая вызывает деструкцию ЭГК, происходит потеря барьерных свойств эндотелия, что проявляется в повышении проницаемо-

сти эндотелия для декстрана (70 кДа). Этот эффект снижался при добавлении экзогенной супероксиддисмутазы или аллопуринола, или гепарина. Механизм протективного действия всех трех молекул различный, но гепарин вызывает конкурентную диссоциацию ксантиноксидоредуктазы из гликокаликса, предотвращая последствия ишемии-реперфузии [12].

Другим аспектом действия нефракционированных гепаринов, так же как и гепарансульфата, является способность связывать цитокины, и выводить их из крови, что поддерживает гомеостаз сосудов, и снижает провоспалительный фон [85]. Например, на модели экспериментального сепсиса у собак нефракционированные гепарины снижали потери синдекана-1 и гепарансульфата, что положительно коррелировало с уровнем ИЛ-6 и ФНО- α [101].

Есть данные о противоположных эффектах гепарина в отношении состояния и свойств ЭГК, полученные в экспериментальных исследованиях. Так, установлен позитивный эффект гепарина на ЭГК в модели эпилепсии, вызванной литий-пилокарпином у мышей. Введение гепарина снижало как индуцированную эпилепсией активацию глиальных клеток, так и проницаемость гематоэнцефалического барьера, отек мозга, экспрессию провоспалительных факторов и улучшало неврологический прогноз [60]. Однако имеются данные о снижении барьерных свойств ЭГК и потере реакции на воздействие напряжения сдвига жидкости, что уменьшало вазодилатацию после введения гепарина у мышей [95].

Отмечается, что патофизиологические механизмы развития осложнений при терапии нефракционированными гепаринами связаны с тем, что они конкурентно высвобождают гепарансульфат из ЭГК, что делает эндотелиальные клетки более восприимчивыми к воспалительным медиаторам и развитию ишемии при патологическом процессе, и свидетельствует о наличии у этих ЛС потенциальной токсичности, которая не исследована в полной мере [85]. Также есть данные, свидетельствующие о том, что ксантиноксидоредуктаза может замещаться гепарином в ЭГК. Высказываются предположения о том, что если гепарин вытесняет из ЭГК некоторые из защитных ферментов, которые подавляют окислительный стресс, то эндотелиальные клетки теряют защиту при окислительном стрессе и этот эффект также относится к проявлениям потенциальной токсичности [85].

3.2. Сулодексид

Большинство клинических данных о фармакологической протекции ЭГК с использованием антикоагулянтов было получено для сулодексида (табл. 3) — экстракта из слизистой оболочки тонкого кишечника свиней, состоящего из смеси двух гликозаминогликанов (80 % гепаринподобной фракции с молекулярной массой 8000 Да и 20 % дерматан сульфата) [66, 75]. При пероральном приеме компоненты сулодексида в

пищеварительном тракте расщепляются на фрагменты N-ацетилглюкозамина, которые, по-видимому, являются структурными единицами для синтеза ГАГ в составе эндогенного ЭГК [20]. Предполагается, что влияние сулодексида на ЭГК обусловлено его двойным действием: во-первых, он является источником компонентов ЭГК, а во-вторых ингибитором ферментов, разрушающих ЭГК: гепарин ингибирует гепариназу, а дерматансульфат блокирует превращение молекулы про-ММП-9 в активную форму [84]. Компоненты сулодексида адсорбируются на мембране эндотелиальных клеток, восстанавливая слой ЭГК, и способствуют осуществлению антитромботической активности, регулируют проницаемость эндотелиальных клеток, взаимодействие клеток крови с эндотелием, модулируют воспалительные процессы, и ограничивает активность ферментов, расщепляющих ЭГК [62, 64].

Установлено, что сулодексид регулирует сосудистый тонус посредством механизма, стимулирующего эндотелий-зависимую продукцию NO, что благоприятно влияет на течение сердечно-сосудистых заболеваний. [76]. В частности, влияние сулодексида на эндотелий было оценено на сонной артерии мышей с баллонным повреждением, и подтверждено результатами электронной микроскопии. Установлено, что сулодексид не только восстанавливает структуру ЭГК, но и увеличивает уровень эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), снижает эндотелиальную гиперплазию, ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижает экспрессию CD31, ICAM-1 и VCAM-1 и уменьшает инфильтрацию CD68-позитивных воспалительных клеток в сосудистую стенку [61]. По данным ряда авторов, сулодексид способствует не только восстановлению ЭГК, но также оказывает антиапоптотическое действие на эндотелиальные клетки [87]. Однако, необходимо отметить, что в ряде клинических исследований этот эффект сулодексида не нашел подтверждения [75], что может объясняться различным способом введения сулодексида (внутривенное, внутримышечное и пероральное) [20].

Оценивая скорость восстановления ЭГК при применении сулодексида необходимо учитывать, что в экспериментальных исследованиях восстановление структуры, толщины и барьерной функции ЭГК после ферментативной деградации или вследствие моделирования воспалительной реакции наблюдалось, по разным данным, в срок от 5–7 дней до 4 недель [38, 73]. На культуре клеток пупочной вены человека, обработанных гепариназой и культивируемых в камере под действием напряжения сдвига, было показано возобновление синтеза гепарансульфата в составе ЭГК через 12 ч после воздействия фермента [47]. У здорового человека объективные данные о сроках регенерации ЭГК *in vivo* отсутствуют. Однако, в клиническом исследовании, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа применение сулодексида частично восстанавливало ЭГК через 8 недель применения, при этом у от-

дельных пациентов этот процесс протекал с различной скоростью [20, 27]. Пероральное применение сулодексида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не только позитивно влияет на регенерацию ЭГК, что выражается в увеличении его толщины, но и реализуется в тенденции к нормализации системного клиренса альбумина [75].

По сравнению с препаратами нефракционированного и низкомолекулярного гепарина, сулодексид является смесью синергично действующих ГАГ высокой степени очистки и обладает более широким спектром биологической активности, поскольку имеет сродство как к антитромбину III, так и к кофактору гепарина II, вследствие чего обладает выраженной антитромботической активностью при более низком риске геморрагий, поскольку антикоагулянтная активность сулодексида менее выражена [1]. По данным, связанным с оценкой эффективности и безопасности сулодексида при лечении хронических заболеваний вен, общий риск нежелательных явлений при применении сулодексида был низким [23].

3.3. Антитромбин III

Менее исследовано влияние антитромбина III на ЭГК. Антитромбин III (АТ III) является антикоагулянтом прямого действия и естественным ингибитором свертывания крови, который в норме ассоциирован с ЭГК. Предполагается, что связь АТ III с интактным ЭГК защищает его от ферментативной деградации [35]. АТ III является мощным ингибитором различных сериновых протеаз каскада свертывания крови, в частности, тромбина, плазмина, протеазы-3 и эластазы [96], поэтому его применение в условиях воздействия факторов, дестабилизирующих ЭГК способно устранить ферментативный распад ЭГК (табл. 3). Установлено, что АТ III не только обладает антикоагулянтным, но и выраженным противовоспалительным действием [13]. АТ III блокирует провоспалительные эффекты, вызываемые тромбином и другими факторами свертывания, в частности, активацию эндотелиальных клеток, тромбоцитов, лейкоцитов, синтез ими провоспалительных цитокинов и взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками [77]. Кроме противовоспалительных свойств, которые ассоциированы с его антикоагулянтным действием, в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что в высоких концентрациях АТ III вызывает высвобождение простаглицина эндотелиальными клетками, который оказывает ингибирующее влияние на агрегацию и активацию тромбоцитов, препятствует адгезии нейтрофилов к стенке кровеносных сосудов, и снижает продукцию различных цитокинов и хемокинов эндотелиальными клетками [59]. АТ III может связываться с синдеканом-4 нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов и блокировать их взаимодействие с эндотелием. Антибактериальное действие АТ III осуществляется как в результате его протеолитической деградации до фраг-

ментов пептидов с антимикробным действием, так и при непосредственном связывании с рецепторами клеточной стенки бактерий [81]. Вследствие этого, механизм действия АТ III проявляется как в защите ЭГК от ферментативной дегградации, так и в воздействии на воспаление, которое является мощным фактором дестабилизации ЭГК.

Ограниченные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что в условиях перфузии раствором, содержащим ФНО- α , а также моделирования ишемии/реперфузии на сосудах сердца морских свинок выявлялся протективный эффект АТ III в отношении ЭГК, что проявлялось в значительной сохранности барьерной функции ЭГК, снижении интерстициального отека и сохранении функционального слоя ЭГК в случае предобработки сосудов с АТ III. Иммуногистохимическое исследование сосудов показало локализацию АТ III как на поверхности, так и внутри ЭГК, что может свидетельствовать о стабилизирующем влиянии АТ III на слой ЭГК и сохранении адекватных межклеточных контактов [34, 35]. На модели сепсиса у крыс, индуцированного введением эндотоксина, было показано снижение выделения синдекана-1 и гиалуронана в системный кровоток, снижение адгезии лейкоцитов, отсутствие капиллярной утечки и сохранение адекватной микроциркуляции у особей, которым вводили АТ III [50].

4. Глюкокортикостероиды

Гидрокортизон проявляет защитное действие при воспалении и, в частности, было показано, что применение глюкокортикостероидов (ГКС) - гидрокортизона и метилпреднизолона защищает ЭГК (табл. 3) [31, 93]. ГКС ингибируют активацию лейкоцитов, предотвращают миграцию воспалительных клеток из кровотока в ткани, блокируют синтез различных хемокинов и цитокинов, снижают проницаемость эндотелиального барьера для макромолекул [20]. Кроме того, ГКС изменяют экспрессию и активность ферментов, продуцирующих сосудорасширяющие вещества, такие как NO и простаглицлин. В частности, их воздействие инициирует активацию eNOS [48], что может быть следствием их протективного влияния на ЭГК. Предотвращение дегрануляции и стабилизация тучных клеток гидрокортизоном, по-видимому, снижает протеолитическое повреждение ЭГК, поскольку тучные клетки продуцируют и высвобождают гистамин, цитокины и многочисленные ферменты (например, триптазу и гепараназу) [19].

В экспериментах на изолированном сердце морских свинок было установлено, что введение гидрокортизона до воздействия условий ишемии снижает постишемический окислительный стресс и образование трансудата, а также выделение синдекана-1, гепарансульфата и гиалуронана в кровь [33]. При моделировании остановки сердца у крыс с последующей сердечно-легочной реанимацией применение гидрокортизона зна-

чительно снижало дегградацию ЭГК и проницаемость гематоэнцефалического барьера, улучшало неврологические исходы, по-видимому, за счет снижения проявлений воспалительной реакции [106]. На модели сепсиса дексаметазон ингибировал активацию ММП-2 и -9, восстанавливал экспрессию синдекана-1 и белка плотных контактов ZO-1 [37]. Также в эксперименте введение гидрокортизона до воздействия ФНО- α предотвращает дегградацию ЭГК, что подтверждалось электронной микроскопией [34].

В проспективном рандомизированном интервенционном контролируемом пилотном исследовании пациентам, до операции на сердце с искусственным кровообращением, вводили внутривенно гидрокортизон. Установлено, что введение гидрокортизона значительно снизило щелушивание гепарансульфата, уровень С-реактивного белка и ИЛ-6 в крови, но не оказало значимого влияния на уровень синдекана-1, различные клинические параметры и смертность пациентов, по сравнению с плацебо [26]. По результатам двух слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у новорожденных и младенцев, перенесших операцию на открытом сердце по поводу дефекта межжелудочковой перегородки, установлено, что введение метилпреднизолона уменьшает щелушивание гликокаликса, (что оценивалось по выделению синдекана-1 в кровь) у новорожденных, но не у младенцев и детей более старшего возраста [71]. Вследствие ограниченного числа клинических исследований по оценке влияния ГКС на ЭГК, необходимо подтверждение результатов в проспективном клиническом исследовании.

5. Антиоксиданты

При патологических процессах, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, при ожирении, сахарном диабете, ревматоидном артрите, в качестве фактора патогенеза, который инициирует деструкцию ЭГК рассматривают активные формы кислорода (АФК). АФК являются ключевым фактором патогенеза повреждения тканей и органов вследствие ишемии/реперфузии, в частности, в результате воздействия АФК на ЭГК [80]. АФК особенно влияют на стабильность гиалуронана, поскольку стимулируют продукцию его низкомолекулярной формы, которая оказывает провоспалительный эффект, и подавляют биосинтез высокомолекулярного гиалуронана, который, напротив, является фактором стабильности ЭГК [83, 103]. Предполагается, что одним из аспектов действия антиоксидантов и противовоспалительных ЛС является их влияние на снижение продукции низкомолекулярного гиалуронана, что способствует восстановлению целостности ЭГК и его протекторного влияния на эндотелий и сосуды (табл. 3) [97].

На модели геморрагического шока и ишемии были протестированы экспериментальные комбинации и отдельные молекулы: аденозин + лидокаин + магний

(ALM, АЛМ); бета-гидроксипутрират + мелатонин (ВНВ/М, БГБ + М) и поллоксамер-188 (Р-188, П-188), которые добавляли в перфузионные растворы. Установлено, что все тестируемые молекулы и их комбинации значительно восстанавливали толщину ЭГК, по сравнению с перфузией раствором Рингера с лактатом, что оценивалось по снижению выделения синдекана-1 в кровь и нормализации системных гемодинамических параметров у крыс [91]. Предполагается, что все тестируемые молекулы подавляют производство АФК и окислительный стресс, и могут быть полезны как дополнение к антигипертензивной терапии, но однозначных данных относительно их механизма действия не получено.

Среди препаратов с антиоксидантной активностью наиболее исследовано действие на ЭГК N-ацетилцистеина (N-АЦ), который относят к отхаркивающим ЛС. Этот препарат за счет наличия тиоловой группы, которая связывается с электрофильными группами свободных радикалов, имеет выраженный антиоксидантный эффект. N-АЦ также оказывает непрямой антиоксидантный эффект, поскольку, являясь предшественником глутатиона, усиливает активность ферментов, регулирующих функционирование системы антиоксидантной защиты: глутатион-S-трансферазы, глутатион-пероксидазы, глутатион-редуктазы и др. [10].

Показано, что N-АЦ оказывает защитное влияние на ЭГК, что проявляется в снижении выделения гиалуронана в кровоток после индуцированной гипергликемии у здоровых добровольцев [69]. В экспериментальном исследовании на модели пониженного перфузионного давления маточной артерии (RUPP) у беременных крыс линии Спрег-Доули N-АЦ снижал артериальное давление без отрицательного влияния на массу головного мозга плода [32], что может стать причиной его применения для профилактики ПЭ. Однако по данным клинических исследований [68, 78], в том числе, мета-анализа, выполненного по результатам рандомизированных контролируемых исследований [89] терапия N-АЦ уменьшала тяжесть окислительного стресса при ПЭ, но использование N-АЦ с целью профилактики ПЭ не было обосновано.

В экспериментальных исследованиях на изолированном сердце морских свинок, которые подвергали ферментативной деградации гепариназой с последующей ишемией/реперфузией установлено протективное действие экзогенного NO, что оценивалось по толщине слоя ЭГК и выраженности интерстициального отека. Этот эффект наблюдался при условии, что ЭГК не был ферментативно модифицирован гепариназой заранее, что, по-видимому, свидетельствует о прямом воздействии NO на АФК радикалы и удалении их из среды, без непосредственного влияния на ЭГК [28].

6. Гипогликемические средства

Кандидатом в ЛС, применяемые для защиты и регенерации ЭГК является метформин (табл. 3). Метформин (диметилбигуанид) является пероральным гипогликемическим ЛС, которое способно подавлять глюконеогенез, образование свободных жирных кислот, окисление жиров и имеет высокую эффективность при незначительных побочных эффектах. Но помимо основного действия, метформин оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Механизм кардио- и васкуло-протективного действия метформина не изучен в полной мере, но показано, что он снижает апоптоз эндотелиальных клеток, активирует eNOS, понижает избыточную экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, что стабилизирует проявления эндотелиальной дисфункции [39, 99].

Экспериментальные исследования механизмов его протективного действия на сосуды показали, что *in vitro* метформин восстанавливает поврежденный ЭГК клеток линии EA.hy926, снижает жесткость эндотелиальных клеток, и способствует ослаблению адгезионных взаимодействий между эндотелием и клетками карциномы легкого A549, что может, по-видимому, являться одним из аспектов механизма действия метформина на наномеханику эндотелия и адгезивные свойства эндотелиальных и раковых клеток при хронической гипергликемии [88]. В эксперименте *in vivo* у крыс, получавших корм с высоким содержанием жиров, применение метформина или сулодексида в течение 4 недель значимо восстанавливало ЭГК коронарных микрососудов, который был поврежден у контрольных животных вследствие развития инсулинорезистентности [94]. У мышей кратковременное применение метформина улучшало барьерную функцию ЭГК, а, следовательно, и барьерную функцию эндотелия, и стабилизировало гидратацию сердца и почек, что, в целом, положительно влияло на сердечно-сосудистую систему [43].

Установлено, что метформин способен снижать окислительный стресс за счет нарушения продукции АФК в клетках эндотелия [21, 79] и уменьшения образования конечных продуктов гликирования [14]. Кроме того, метформин может защищать сосуды от окислительного стресса, нарушая гликирование “естественных” антиоксидантов альбумина [14, 45] и супероксиддисмутазы [98]. Эти белки в нормальных условиях связаны с ЭГК, и, вероятно, что, ингибируя их гликирование, метформин позволяет сохранять их в связанном состоянии с протеогликанами гликокаликса. Считается, что наиболее вероятный протективный механизм действия метформина на ЭГК, проявляется в смещении нарушенного баланса между деградацией и синтезом ЭГК в сторону последнего [43].

Агонисты рецепторов глюкагон-подобного пептида-1 (GLP1-RAs), в частности, лираглутид, и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (эмпаглифлозин), и их комбинация в качестве дополнения к мет-

формину оказывали положительное влияние на сердечно-сосудистую систему пациентов в сахарным диабетом 2 типа, по видимому за счет регенерации ЭГК эндотелия [51].

Установлено влияние атрасентана, который является антагонистом рецептора эндотелина-1, и исследуется для лечения различных типов рака, на ЭГК (табл. 3). Эндотелин-1 высвобождается из-за активации эндотелия, и вызывает экспрессию гепариназы в подоцитах, что повреждает эндотелий и ЭГК, что приводит к протеинурии и почечной недостаточности. [46]. В экспериментах на мышцах с сахарным диабетом атрасентан восстанавливал гломерулярный ЭГК, что сопровождалось повышением концентрации оксида азота в крови сосудов почек и снижением экспрессии гепариназы [25].

7. Потенциальные лекарственные средства для коррекции дисфункции ЭГК

В обзорных исследованиях, где рассматриваются пути фармакологической коррекции процессов, дестабилизирующих ЭГК, отмечается, что любые ЛС, обеспечивающие протекцию сосудов за счет противовоспалительных или антиоксидантных свойств, могут обладать гликокаликс-протективным действием. В частности, такой потенциал имеют традиционные нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы гистондеацетилазы, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, статины и агонисты ядерных γ -, β -, δ рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ и β/δ), поскольку существует прямая связь между провоспалительными изменениями сосудистой стенки и потерей целостности ЭГК [97]. Аналогичные эффекты ожидаются от ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецептора ангиотензина, поскольку эти препараты применяют при АГ с эффектом снижения АД, что может быть связано с их влиянием на ЭГК [75]. Однако экспериментальные и клинические данные о влиянии препаратов этих групп на ЭГК отсутствуют. Относительно гликокаликс-протективного потенциала веществ с антиоксидантной активностью, наиболее изученной молекулой является N-АЦ, что было описано выше. Однако гликокаликс-протективным эффектом могут обладать L-аргинин и фолиевая кислота [27, 58]. Фармакологическая защита, основанная на использовании гликокаликс-протективных веществ, может явиться эффективным инструментом для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют, что эндотелиальный гликокаликс является терапевтической мишенью для действия ЛС. Основываясь на этом, необходимы проспективные клинические исследования на больших выборках, которые позволят доказать

их клинический эффект и установить молекулярные механизмы влияния на эндотелиальный гликокаликс. Исследования в этой области могут явиться началом разработки новой стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Статья подготовлена при поддержке государственного задания МЗ РФ № 121040600435-0 “Обоснование персонализированных подходов к антигипертензивной терапии при ГРБ и ПЭ”

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АТ III — антитромбин III

АФК — активные формы кислорода

ГАГ — гликозаминогликаны

ГБ — гипертоническая болезнь

ГРБ — гипертензивные расстройства во время беременности

ДАД — диастолическое артериальное давление

ММП — матриксная металлопротеиназа

ПЭ — преэклампсия

САД — систолическое артериальное давление

СЗП — свежемороженая плазма

ЭГК — эндотелиальный гликокаликс

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. В. Бирюкова, Т. Р. Якубова, *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*, № 6, 14 – 21 (2014).
2. В. В. Ермишкин, Е. В. Лукошкова, А. М. Мелькумянц, *Журн. эволюционной биохим. и физиол.*, **57**(4), 320 – 330 (2021); doi: 10.31857 / S0044452921040045.
3. Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода и др., *Рос. кардиол. журн.*, **25**(3), 149 – 218 (2020); doi: 10.15829 / 1560-4071-2020-3-3786.
4. И. А. Козлов, *Кардиол. и сердечно-сосуд. хирургия*, **7**(3), 63 – 73 (2014).
5. А. В. Максименко, *Известия Академии наук. Серия химическая*, № 9, 2036 (2015); doi: 10.1007 / s11172-015-1114-0.
6. А. В. Максименко, А. Д. Турашев, *Биоорг. химия*, **40**(2), 131 (2014); doi: 10.7868 / S0132342314020110.
7. А. М. Мелькумянц, *Успехи физиол. наук*, **43**(4), 45 – 58 (2012).
8. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2020.
9. И. Л. Соколов, А. М. Мелькумянц, О. А. Антонова, *Рос. физиол. ж. им. И. М. Сеченова*, **105**(2), 198 – 206 (2019); doi: 10.1134 / S0869813919020079.
10. С. Ю. Чикина, *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*, № 1, 19 – 32 (2011).
11. Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, В. Г. Гудымович, Т. Ю. Черняго, *Ангиология и сосудистая хирургия*, **26**(4), 71 – 77 (2020); doi: 10.33529 / ANGIO2020404.
12. Z. Abassi, Z. Armaly, S. N. Heyman, *Am. J. Pathol.*, **190**(4), 752 – 767 (2020); doi: 10.1016 / j.ajpath.2019.08.019.
13. A. Afshari, J. Wetterslev, J. Brok, A. M. Moller, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **16**(3), CD005370 (2008); doi: 10.1002 / 14651858.CD005370.pub2.
14. S. Ahmad, U. Shahab, M. H. Baig, et al., *PLoS one*, **8**(9), e72128 (2013); doi: 10.1371 / journal.pone.0072128.

15. T. Annecke, D. Chappell, C. Chen, et al., *Br. J. Anaesth.*, **104**(4), 414 – 421 (2010); doi: 10.1093 / bja / aeq019.
16. T. Annecke, M. Rehm, D. Bruegger, et al., *J. Investig. Surg.*, **25**(3), 162 – 168 (2012); doi: 10.3109 / 08941939.2011.618524.
17. D. Astapenko, J. Benes, J. Pouska, et al., *BMC Anesthesiol.*, **19**(1), 238 (2019); doi: 10.1186 / s12871-019-0896-2.
18. S. Barelli, L. Alberio, *Front. Med.*, **18**(5), 91 (2018); doi: 10.3389 / fmed.2018.00091.
19. B. F. Becker, D. Chappell, D. Bruegger, et al., *Cardiovasc. Res.*, **87**(2), 300 – 310 (2010); doi: 10.1093 / cvr / cvq137.
20. B. F. Becker, M. Jacob, S. Leipert, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **80**(3), 389 – 402 (2015); doi: 10.1111 / bcp. 12629.
21. C. Bellin, D. H. de Wiza, N. F. Wiernsperger, P. Rosen, *Horm. Metab. Res.*, **38**(11), 732 – 739 (2006); doi: 10.1055 / s-2006-955084.
22. K. B. Betteridge, K. P. Arkill, C. R. Neal, et al., *J. Physiol.*, **595**(15), 5015 – 5035 (2017); doi: 10.1113 / JP274167.
23. A. A. Bignamini, J. Matuška, *Adv. Ther.*, **37**(3), 1013 – 1033 (2020); doi: 10.1007 / s12325-020-01232-1.
24. S. Bihari, J. Bannard-Smith, R. Bellomo, *Crit. Care Resusc.*, **22**(3), 257 – 265 (2020).
25. M. G. Boels, M. C. Avramut, A. Koudijs, et al., *Diabetes*, **65**(8), 2429 – 2439 (2016); doi: 10.2337 / db15-1413.
26. F. Brettner, D. Chappell, T. Nebelsiek, et al., *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, **71**(1), 59 – 70 (2019); doi: 10.3233 / CH-180384.
27. L. N. Broekhuizen, B. A. Lemkes, H. L. Mooij, *Diabetologia*, **53**(12), 2646 – 2655 (2010); doi: 10.1007 / s00125-010-1910-x.
28. D. Bruegger, M. Rehm, M. Jacob, et al., *Crit. Care.*, **12**(3), R73 (2008); doi: 10.1186 / cc6913.
29. R. N. Cao, L. Tang, Z. Y. Xia, R. Xia, *Chin. Med. J.*, **132**(8), 963 – 975 (2019); doi: 10.1097 / CM9.000000000000177.
30. J. Casanova, C. Simon, E. Vara, et al., *J. Anesth.*, **30**(5), 755 – 762 (2016); doi: 10.1007 / s00540-016-2195-0.
31. V. Cerny, D. Astapenko, F. Brettner, et al., *Critical Rev. Clin. Laboratory Sci.*, **54**(5), 343 – 357 (2017); doi: 10.1080 / 10408363.2017.1379943.a.
32. E. Y. Chang, E. Barbosa, M. K. Paintlia, et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **193**(3), 952 – 956 (2005); doi: 10.1016 / j.ajog.2005.05.083.
33. D. Chappell, M. Jacob, K. Hofmann-Kiefer, et al., *Anesthesiology*, **107**(5), 776 – 784 (2007); doi: 10.1097 / 01.anes.0000286984.39328.96.
34. D. Chappell, K. Hofmann-Kiefer, M. Jacob, et al., *Basic Res. Cardiol.*, **104**(1), 78 – 89 (2009); doi: 10.1007 / s00395-008-0749-5.
35. D. Chappell, M. Jacob, K. Hofmann-Kiefer, et al., *Cardiovasc. Res.*, **83**(2), 388 – 396 (2009); doi: 10.1093 / cvr / cvp097.
36. K. Charkiewicz, J. Goscik, A. Blachnio-Zabielska, et al., *PLoS One*, **12**(5), e0177601 (2017); doi: 10.1371 / journal.pone.0177601.
37. N. Cui, H. Wang, Y. Long, et al., *Mediators Inflamm.*, **2015**, 912726 (2015); doi: 10.1155 / 2015 / 912726.
38. M. J. Dane, B. M. van den Berg, M. C. Avramut, et al., *Am. J. Pathol.*, **182**(5), 1532 – 40 (2013); doi: 10.1016 / j.ajpath.2013.01.049.
39. J. De Jager, A. Kooy, P. Leheret, et al., *J. Intern. Med.*, **257**(1), 100 – 109 (2005); doi: 10.1111 / j.1365-2796.2004.01420.x.
40. M. E. Diebel, L. N. Diebel, D. M. Liberati, *J. Trauma. Acute Care Surg.*, **87**(5), 1061 – 1069 (2019); doi: 10.1097 / TA.0000000000002446.
41. K. Dildar, H. Uzun., *Hypertension: from basic research to clinical practice*, Shpringer, 511 – 540 (2016); doi: 10.1007 / 5584 2016 90.
42. H. Dou, A. Song, S. Jia, L. Zhang, *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, **163**, 55 – 74 (2019); doi: 10.1016 / bs.pmbts.2019.02.005.
43. B. J. Eskens, C. J. Zuurbier, J. van Haare, et al., *Cardiovasc. Diabetol.*, **12**, 175 (2013); doi: 10.1186 / 1475-2840-12-175.
44. J. Fareed, P. Bacher, W. Jeske, *An. Epilogue. Mol.*, **23**(2), 390 (2018); doi: 10.3390 / molecules23020390.
45. P. Faure, N. Wiernsperger, C. Polge, et al., *Clin. Sci.*, **114**(3), 251 – 256 (2008); doi: 10.1042 / CS20070276.
46. M. Garsen, O. Lenoir, A. L. Rops, et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **27**(12), 3545 – 3551 (2016); doi: 10.1681 / asn.2015091070.
47. K. M. Giantsos-Adams, A. J.-A. Koo, S. Song, et al., *Cell Mol. Bioeng.*, **6**(2), 160 – 174 (2013); doi: 10.1007 / s12195-013-0273-z.
48. A. Hafezi-Moghadam, T. Simoncini, Z. Yang, et al., *Nat. Med.*, **8**(5), 473 – 479 (2002); doi: 10.1038 / nm0502-473.
49. R. J. Haywood-Watson, J. B. Holcomb, E. A. Gonzalez, et al., *PLoS One*, **6**(8), e23530 (2011); doi: 10.1371 / journal.pone.0023530.
50. T. Iba, J. H. Levy, T. Hirota, et al., *Thromb. Res.*, **171**, 1 – 6 (2018); doi: 10.1016 / j.thromres.2018.09.042.
51. I. Ikonomidis, G. Pavlidis, J. Thymis, et al., *J. Am. Heart Assoc.*, **9**(9), e015716. (2020); doi: 10.1161 / JAHA.119.015716.
52. A. M. Iqbal, S. F. Jamal, Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing (2021).
53. M. Jacob, D. Bruegger, M. Rehm, et al., *Anesthesiology*, **104**(6), 1223 – 1231 (2006); doi: 10.1097 / 00000542-200606000-00018.
54. S. Kazuma, Y. Tokinaga, M. Kimizuka, et al., *J. Surg. Res.*, **241**, 40 – 47 (2019); doi: 10.1016 / j.jss.2019.03.018.
55. D. Kerage, D. N. Brindley, D. G. Hemmings, *Placenta*, **35**, S86 – 92 (2014); doi: 10.1016 / j.placenta.2013.12.006.
56. H. J. Kim, E. Kim, S. H. Baek, et al., *J. Thorac. Dis.*, **10**(3), 1468 – 1475 (2018); doi: 10.21037 / jtd.2018.03.44.
57. K. Kobayashi, S. Mimuro, T. Sato, et al., *J. Anesth.*, **32**(6), 880 – 885 (2018); doi: 10.1007 / s00540-018-2568-7.
58. G. Kumar, S. K. Dey, S. Kundu, *Life Sci.*, **259**, 118377 (2020); doi: 10.1016 / j.lfs.2020.118377.
59. J. H. Levy, R. M. Snieciniski, I. J. Welsby, M. Levi, *Thromb. Haemost.*, **115**(4), 712 – 28 (2016); doi: 10.1160 / TH15-08-0687.
60. X. Li, J. Zhu, K. Liu, et al., *Exp. Neurol.*, **330**, 113320 (2020); doi: 10.1016 / j.expneurol.2020.113320.
61. T. Li, X. Liu, Z. Zhao, L. Ni, C. Liu, *Oncotarget*, **8**(53), 91350 – 91361 (2017); doi: 10.18632 / oncotarget.20518.
62. D. Ligi, R. Maniscalco, F. Mannello, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **75**(3), 208 – 210 (2020); doi: 10.1097 / FJC.0000000000000799.
63. M. C. Lin, C. F. Lin, C. F. Li, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **16**(6), 12092 – 12107 (2015); doi: 10.3390 / ijms160612092.
64. F. Mannello, D. Ligi, J. D. Raffetto, *Int. Angiol.*, **33**(3), 236 – 242 (2014).
65. L. Martin, P. Koczera, E. Zechendorf, T. Schuerholz, *Biomed. Res. Int.*, **2016**, 3758278 (2016); doi: 10.1155 / 2016 / 3758278.
66. V. Masola, G. Zaza, M. Onisto, et al., *Int. Angiol.*, **33**(3), 243 – 254 (2014).
67. S. A. Mensah, M. J. Cheng, H. Homayoni, et al., *PLoS ONE.*, **12**(10):e0186116 (2017); doi: 10.1371 / journal.pone.0186116.
68. S. M. Motawei, S. M. Attalla, H. E. Gouda, et al., *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **135**(2), 226 – 227 (2016); doi: 10.1016 / j.ijgo.2016.07.002.
69. M. Nieuwdorp, T. W. van Haefen, M. C. Gouverneur, et al., *Diabetes*. **55**(2), 480 – 486 (2006); doi: 10.2337 / diabetes.55.02.06.db05-1103.
70. I. Z. Pawluczyk, G. M. Najafabadi, S. Patel, et al., *Exp. Cell Res.*, **320**(2), 258 – 268 (2014); doi: 10.1016 / j.yexcr.2013.10.017.
71. E. Pesonen, J. Keski-Nisula, S. Andersson, et al., *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **60**(10), 1386 – 1394 (2016); doi: 10.1111 / aas.12785.

72. N. L. Pillinger, P. Kam, *Anaesth. Intensive Care*, **45**(3), 295 – 307 (2017); doi: 10.1177 / 0310057X1704500305.
73. D. R. Potter, J. Jiang, E. R. Damiano, *Circ. Res.*, **104**(11), 1318 – 1325 (2009); doi: 10.1161 / CIRCRESAHA.108.191585.
74. J. Pouska, V. Tegl, D. Astapenko, et al., *Biomed. Res. Int.*, **2018**, 8925345 (2018); doi: 10.1155 / 2018 / 8925345.
75. T. J. Rabelink, D. de Zeeuw, *Nat. Rev. Nephrol.*, **11**(11), 667 – 676 (2015); doi: 10.1038 / nrneph.2015.162.
76. J. D. Raffetto, F. Calanni, P. Mattana, R. A. Khalil, *Biochem. Pharmacol.*, **166**, 347 – 356 (2019); doi: 10.1016 / j.bcp.2019.04.021.
77. J. Roemisch, E. Gray, J. N. Hoffmann, C. J. Wiedermann, *Blood Coagul. Fibrinolysis*, **13**(8), 657 – 670 (2002); doi: 10.1097 / 00001721 – 200212000 – 00001.
78. E. M. Roes, M. T. Raijmakers, T. M. Boo, et al., *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **127**(1), 61 – 67 (2006); doi: 10.1016 / j.ejogrb.2005.09.007.
79. P. Rosen, N. F. Wiernsperger, *Diab. Metab. Res. Rev.*, **22**(4), 323 – 330 (2006); doi: 10.1002 / dmrr.623.
80. I. Rubio-Gayosso, S. H. Platts, B. R. Duling, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **290**(6), H2247 – H2256 (2006); doi: 10.1152 / ajpheart.00796.2005.
81. C. Schlömmner, A. Brandtner, M. Bachler, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(8), 4283 (2021); doi: 10.3390 / ijms22084283.
82. E. P. Schmidt, Y. Yang, W. J. Janssen, et al., *Nat Med*, **18**(8), 1217 – 1223 (2012); doi: 10.1038 / nm.2843.
83. L. Soltés, R. Mendichi, G. Kogan, et al., *Biomacromolecules*, **7**(3), 659 – 668 (2006); doi: 10.1021 / bm050867v.
84. J. W. Song, M. S. Goligorsky, *Korean J. Anesthesiol.*, **71**(2), 92 – 102 (2018); doi: 10.4097 / kjac.2018.71.2.92.
85. B. D. Spiess, *J. Extra Corpor. Technol.*, **49**(3), 192 – 197 (2017).
86. T. Taniguchi, Y. Kidani, H. Kanakura, et al., *Crit. Care Med.*, **32**(6), 1322 – 1326 (2004); doi: 10.1097 / 01.ccm.0000128579.84228.2a.
87. J. M. Tarbell, L. M. Cancel, *J. Intern. Med.*, **280**(1), 97 – 113 (2016); doi: 10.1111 / joim.12465.
88. M. Targosz-Korecka, K. E. Malek-Zietek, D. Kloska, et al., *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, **1864**(4), 129533 (2020); doi: 10.1016 / j.bbagen.2020.129533.
89. M. B. Tenório, R. C. Ferreira, F. A. Moura, et al., *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **28**(9), 865 – 876 (2018); doi: 10.1016 / j.numecd.2018.06.002.
90. I. P. Torres Filho, L. N. Torres, C. Salgado, M. A. Dubick, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **310**, H1468 – H1478 (2016) doi: 10.1152 / ajpheart.00006.2016.
91. I. P. Torres Filho, L. N. Torres, C. Salgado, M. A. Dubick, *Shock*, **48**(5), 583 – 589 (2017); doi: 10.1097 / SHK.0000000000000895.
92. L. N. Torres, J. L. Sondeen, L. Ji, et al., *J. Trauma Acute Care Surg.*, **75**(5), 759 – 766 (2013); doi: 10.1097 / TA.0b013e3182a92514.
93. A. Ushiyama, H. Kataoka, T. Iijima, *J. Intensive Care*, **4**(1), 59 (2016); doi: 10.1186 / s40560-016-0182-z.
94. J. Van Haare, M. E. Kooi, J. W. van Teeffelen, et al., *Cardiovasc. Diabetol.*, **16**(1), 47 (2017); doi: 10.1186 / s12933-017-0525-7.
95. J. W. Van Teeffelen, J. Brands, C. Jansen, et al., *Hypertension*, **50**(1), 261 – 267 (2007); doi: 10.1161 / HYPERTENSIO-NAHA.107.089250.
96. J. Wang, Y. Wang, J. Wang, et al., *J. Thromb. Haest.*, **11**(6), 1020 – 1028 (2013); doi: 10.1111 / jth.12243.
97. C. P. D. Wheeler-Jones, C. E. Farrar, A. A. Pitsillides, *Cur. Opin. Investig Drugs.*, **11**(9), 997 – 1006 (2010).
98. N. F. Wiernsperger, *Diabetes Technol. Ther.*, **2**(2), 259 – 272 (2000); doi: 10.1089 / 15209150050025230.
99. N. Wiernsperger, *Brit. J. Diab. Vasc. Dis.*, **7**(5), 204 – 210 (2007); doi: 10.1177 / 14746514070070050201.
100. K. H. Wodack, A. M. Poppe, T. Lena, et al., *Crit. Care Med.*, **42**(12), e741 – 751 (2014); doi: 10.1097 / CCM.0000000000000657.
101. S. Yini, Z. Heng, A. Xin, M. Xiaochun, *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **59**(2), 160 – 169 (2015); doi: 10.1111 / aas.12418.
102. Y. Zeng, R. H. Adamson, F. R. Curry, J. M. Tarbell, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **306**(3), H363 – 372 (2014); doi: 10.1152 / ajpheart.00687.2013.
103. M. M. Ziganshina, S. V. Pavlovich, N. V. Bovin, G. T. Sukhikh, *Acta Natura*, **8**(3), 59 – 71 (2016).
104. M. M. Ziganshina, E. L. Yarotskaya, N. V. Bovin, G. T. Sukhikh, *Endothelial Dysfunction — Old Concepts and New Challenges*, Intech Open, (2018); doi: 10.5772 / intechopen.75043.
105. M. M. Ziganshina, E. L. Yarotskaya, N. V. Bovin, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(9), 3048 (2020); doi: 10.3390 / ijms21093048.
106. J. Zhu, X. Li, J. Yin, et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **38**(11), 1979 – 1992 (2018); doi: 10.1177 / 0271678X17726062.

Поступила 01.07.21

NEW APPROACHES TO THE PREVENTION AND TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION FROM THE STANDPOINT OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ENDOTHELIAL GLYCOCALYX: EXPERIMENTAL AND CLINICAL DATA

M. M. Ziganshina and S. V. Pavlovich

V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Oparina 4, Moscow, 117997 Russia

The role of endothelial glycocalyx as a new therapeutic target for the treatment of cardiovascular diseases, including hypertension, is presently under discussion. An active search for pharmacological approaches to the protection of endothelial glycocalyx from degradation or regeneration is under way. The review summarizes and systematizes the experimental and clinical data on the effects of pharmacological substances of various groups, as well as individual molecules and their combinations on the vascular endothelial glycocalyx. The presented data can serve as a basis for the development of new approaches to the etiotropic therapy of hypertension.

Keywords: endothelial glycocalyx; arterial hypertension; pharmacology of cardiovascular diseases.