

УДК 616-092.6

Повреждение эндотелиального гликокаликса в патогенезе COVID-19

Быков Ю.В.^{1,2}, Горбунова В.Ю.³, Массоров В.В.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»
355029, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского» города Ставрополь 355002, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5

Разрушение эндотелиального гликокаликса (ЭГЛ) при инфекции SARS-CoV-2 представляет собой важный патогенетический механизм в развитии тяжёлых форм COVID-19, таких как острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность. SARS-CoV-2 проникает в клетки через рецепторы ACE2, вызывая воспаление, повреждение эндотелия и нарушение микроциркуляции.

ЭГЛ, состоящий из протеогликанов и гликопротеинов, выполняет ключевые функции в поддержании сосудистого гомеостаза и барьерной функции сосудов. При COVID-19 происходит деградация ЭГЛ, что приводит к усилению воспаления, оксидативному стрессу (ОС) и коагулопатии, что, в свою очередь, усиливает сосудистую проницаемость, микрососудистый тромбоз и инфильтрацию лейкоцитов. Разрушение ЭГЛ способствует активации цитокинового шторма, что усиливает воспалительную реакцию и повреждение эндотелия. Это приводит к нарушению функции антикоагулянтных механизмов, усилению тромбообразования и потере барьерной функции сосудов. ОС, вызванный инфекцией, активирует ферменты, разрушающие ЭГЛ, что приводит к дальнейшему нарушению сосудистого гомеостаза и развитию полиорганной недостаточности. Потери антикоагулянтных свойств ЭГЛ и усиление проницаемости сосудов также объясняют высокий риск тромбообразования.

Эти данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов повреждения ЭГЛ при COVID-19 для разработки эффективных терапевтических стратегий и биомаркёров тяжести заболевания.

Ключевые слова: эндотелиальный гликокаликс; повреждение; COVID-19; воспаление; оксидативный стресс; коагулопатия.

Для цитирования: Быков Ю.В., Горбунова В.Ю., Массоров В.В. Повреждение эндотелиального гликокаликса в патогенезе COVID-19. Патогенез. 2025; 23(2): 29–35

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.02.29-35

Для корреспонденции: Быков Юрий Витальевич, e-mail: yubykov@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 21.05.2025.

Damage to the Endothelial Glycocalyx in the Pathogenesis of COVID-19

Bykov Yu.V.^{1,2}, Gorbunova V.Yu.³, Massorov V.V.³

¹ Stavropol State Medical University
Mira Str. 310, Stavropol 355017, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital
Semachko Str. 3, Stavropol 355029, Russian Federation

³ G.K. Filippovsky City Children's Clinical Hospital
Ponomareva Str. 5, Stavropol 355002, Russian Federation

Destruction of the endothelial glycocalyx (EG) in SARS-CoV-2 infection represents a crucial pathogenic mechanism in the development of severe forms of COVID-19, such as acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. SARS-CoV-2 enters cells via ACE2 receptors, triggering inflammation, endothelial damage, and microcirculatory dysfunction.

The EG, composed of proteoglycans and glycoproteins, plays essential roles in maintaining vascular homeostasis and endothelial barrier function. In COVID-19, EG degradation occurs, leading to enhanced inflammation, oxidative stress (OS), and coagulopathy, which in turn increase vascular permeability, microvascular thrombosis, and leukocyte infiltration. Destruction of the EG activates a cytokine storm, exacerbating the inflammatory response and endothelial damage. This leads to the impairment of anticoagulant mechanisms, increased thrombus formation, and loss of vascular barrier function. OS induced by the infection activates enzymes that degrade the EG, further disrupting vascular homeostasis and contributing to the development of multiple organ failure. Loss of EG's anticoagulant properties and increased vascular permeability also explain the heightened risk of thrombosis.

These findings underscore the need for further research into the pathogenic mechanisms of EG damage in COVID-19 to develop effective therapeutic strategies and biomarkers for disease severity.

Keywords: endothelial glycocalyx; damage; COVID-19; inflammation; oxidative stress; coagulopathy.

For citation: Bykov Yu.V., Gorbunova V.Yu., Massorov V.V. [Damage to the Endothelial Glycocalyx in the Pathogenesis of COVID-19]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(2): 29–35 (in Russian)

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.02.29-35

For correspondence: Bykov Yuri Vitalevich, e-mail: yubykov@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 21.05.2025.

Введение

Появление тяжёлого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), обусловленного коронавирусом 2 типа (SARS-CoV-2), вызвавшего коронавирусную инфекцию 2019 года (COVID-19), привело к глобальной мировой пандемии [1, 2]. После пика распространённости COVID-19 в 2020-м году заболеваемость и смертность, связанные с инфицированием SARS-CoV-2, значительно снизились. Тем не менее, вследствие продолжающейся эволюции вируса и появления новых штаммов, таких как KP.2, KP.3 и LB.1, общественная угроза от COVID-19 продолжает сохраняться [3].

На ранних стадиях COVID-19 вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки лёгочного эпителия через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2, что способствует развитию вирусной пневмонии, сопровождающейся системной воспалительной реакцией (цитокиновый шторм), которая приводит к поражению эндотелия сосудов [4–6]. Помимо этого, повышенные уровни пептида ангиотензина II активируют выработку супероксидных анионов, что вызывает развитие оксидативного стресса (ОС) и может привести к повреждению эндотелиальных клеток в лёгких, почках и других органах, с последующим формированием эндотелиальной дисфункции (ЭД) [7]. Повреждение эндотелия при COVID-19, характеризующееся повышенной продукцией молекул адгезии, является ранним маркёром не только развития ОРДС, но и полиорганной недостаточности [6, 8]. У некоторой части пациентов на фоне инфицирования SARS-CoV-2 может развиваться тяжёлая ЭД, которая часто приводит к летальному исходу [2].

Предполагается, что в патогенезе нарушения микроциркуляции и тяжёлой ЭД при COVID-19 участвует повреждение эндотелиального гликокаликса (ЭГЛ), который играет ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза [9–11]. Клинические исследования показывают, что при тяжёлых формах COVID-19 происходит дегградация ЭГЛ. Например, повышенные уровни протеогликанов ЭГЛ, таких как синдекан-1, гепарансульфат и гиалуронан, а также маркёры повреждения эндотелия, включая факторы роста эндотелия сосудов, ангиопоэтин-1 и тромбомодулин, могут служить биомаркерами тяжести заболевания и коррелировать с увеличением уровней воспалительных медиаторов, таких как IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), С-реактивный белок высокой чувствительности и прокальцитонин [9, 11–13].

Исследование A. Rovas и соавт. показали, что толщина сублингвального ЭГЛ, являющегося надёжным маркёром

целостности эндотелиального слоя, была снижена у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой [14]. В других работах было установлено, что более тонкий слой ЭГЛ, коррелирует с уменьшением плотности сосудов и снижением скорости движения эритроцитов, что в свою очередь связано с тяжестью течения COVID-19 [9]. Эти данные подтверждают, что повреждение эндотелия при тяжёлом течении COVID-19 тесно связано с нарушением целостности ЭГЛ. Таким образом, в последние годы выдвигается гипотеза о том, что повреждение ЭГЛ в рамках ЭД является важным механизмом в патогенезе развития и утяжелении инфекции SARS-CoV-2, что может существенно влиять на клинический исход заболевания [6, 15, 16].

В связи с этим изучение и понимание основных патогенетических механизмов повреждения ЭГЛ при COVID-19 является актуальным направлением современной патофизиологии.

Физиология эндотелиального гликокаликса

ЭГЛ представляет собой отрицательно заряженный гелеобразный слой, покрывающий апикальную поверхность эндотелиальных клеток сосудистой стенки [1, 17]. Его структура включает разнообразные протеогликаны и гликопротеины, а также плазменные белки, такие как альбумин и антитромбин [18, 19]. Ключевыми мембранно-связанными протеогликанами ЭГЛ являются представители семейств синдеканов и глипиканов [20]. Гликозаминогликановый (ГАГ) компонент ЭГЛ преимущественно представлен гепарансульфатом, хондроитинсульфатом, дерматансульфатом, кератансульфатом и гиалуронаном [1, 2, 21]. ЭГЛ выполняет роль первичного барьера между кровью и эндотелием сосудов, толщина которого варьирует от 0,1 до 1,0 мкм [17].

Основная физиологическая функция ЭГЛ заключается в защите эндотелиального слоя и поддержании гемостаза сосудистой стенки [1, 17, 22]. Он осуществляет селективный контроль проницаемости сосудистой стенки и кровотока [17, 23, 24]. Результаты недавних исследований свидетельствуют о его важной роли в регуляции клеточно-эндотелиальных взаимодействий, включая механизмы воспаления и коагуляции [15, 24, 25].

Патогенетические механизмы повреждения эндотелиального гликокаликса при COVID-19

При инфекции SARS-CoV-2 разрушение ЭГЛ рассматривается как ведущий фактор формирования ЭД, кото-

рая влияет на возникновение полиорганной недостаточности [8, 26, 27]. Однако точный патогенетический механизм, лежащий в основе повреждения ЭГЛ при COVID-19, до конца не изучен [2]. Показано, что при ОРДС разрушение ЭГЛ способствует развитию и прогрессированию повреждения лёгких, включая повышенную альвеолярную проницаемость (синдром капиллярной утечки), снижение выработки сурфактанта и высокую бактериальную вирулентность [2, 28]. Предполагается, что нарушение синтеза гликопротеинов в ЭГЛ ослабляет структурную целостность сосудистой сети, что способствует усилению проникновения вируса SARS-CoV-2 [29]. Дегградация ЭГЛ в условиях COVID-19 вызывает активацию воспалительной реакции, активацию ОС и усиление коагулопатии, что является основным звеном патогенетического механизма развития ЭД при данной инфекции [27].

Разрушение эндотелиального гликокаликса как важная причина системной воспалительной реакции

С одной стороны, воспаление является ключевым фактором, способствующим разрушению ЭГЛ через воздействие различных цитокинов и хемоаттрактантов на фоне инфекции COVID-19 [29, 30]. При этом нарушение системы комплемента рассматривается как один из центральных механизмов, способствующих развитию ОРДС на фоне SARS-CoV-2 [29]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-8 и TNF- α , активируют глюкоуронидазы, которые разрушают ЭГЛ через высвобождение компонентов внеклеточного матрикса, таких как синдкан, глипикан-1 и гепарансульфат, одновременно индуцируя экспрессию гиалуронсинтазы-2, что способствует накоплению гиалуроновой кислоты, нарушая целостность ЭГЛ [2, 8, 29, 31].

На фоне цитокинового шторма в первую очередь разрушаются такие структурные единицы ЭГЛ, как ГАГ [30, 32]. Предполагается, что некоторые ГАГ, такие как хондроитинсульфат и гепарансульфат, вовлечены в процессы инфицирования SARS-CoV-2, что способствует повышению сосудистой проницаемости, микрососудистому тромбозу и инфильтрации лейкоцитов [12, 33]. В этом процессе важную роль играют эндо- β -глюкоуронидазы (ферменты гликозидазы, которые катализируют расщепление сложных углеводов), разрушающие ГАГ на поверхности ЭГЛ [21].

С другой стороны, дегградация ЭГЛ на фоне вируса SARS-CoV-2 обусловлена усилением продукции цитокинов и провоспалительной реакции, особенно из-за повышения уровня IL-6 и TNF- α [8]. В частности, IL-6 увеличивает сосудистую проницаемость и индуцирует секрецию провоспалительных медиаторов эндотелиальными клетками, что способствует усилению цитокинового шторма [34], а связывание IL-6 с ГАГ усиливает их дегградацию через паракринные эффекты [2].

Деструкция ЭГЛ приводит к обнажению сосудистых адгезионных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и рецепторов связывания лейкоцитов, таких как

ICAM-1 и VCAM-1, что облегчает взаимодействие иммунных клеток с эндотелием [2, 35]. Это способствует экстравазации лейкоцитов, что усиливает повреждение ЭГЛ, приводя к развитию ЭД [2]. Активированные лейкоциты, в частности нейтрофилы, высвобождают антимикробные вещества, такие как миелопероксидаза (МПО), уровень которой коррелирует с повышением содержания синдекана-1 у пациентов с COVID-19 [13]. Предполагается, что МПО связывается с гепарансульфатом, что нарушает целостность ЭГЛ и усугубляет его дегградацию [13]. Одновременно отмечается повышение активности шеддаз, таких как гепараназа, гиалуронидаза и матриксные металлопротеиназы, которые способствуют дальнейшему разрушению ЭГЛ и активации эндотелиальных клеток [32, 36]. Например, недавние исследования указывают на повышение активности гепараназы при тяжёлом течении COVID-19, что способствует разрушению гепарансульфата [29, 37]. Также усиленная продукция гепараназы связана с активацией нескольких сигнальных путей, имеющих важное значение в патогенезе сепсиса, включая систему ангиопоэтин-1/Tie2 (участвует в развитии сосудов), активацию TNF- α и Toll-подобных рецепторов (TLR2 и TLR4) [38]. К. Stahl с соавт. проанализировали образцы сыворотки крови у 19 пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и обнаружили, что у всех больных был отмечен сниженный уровень защитной гепараназы-2, что также коррелировало с дегградацией ЭГЛ [9].

Фрагменты гиалуронана, высвобождающиеся при разрушении эндотелиальных клеток, активируют Rho/ROCK-сигнальный путь, что усиливает дегградацию ЭГЛ [2, 12, 39]. Продукты протеолиза ЭГЛ на фоне цитокинового шторма могут усугублять воспаление, а также способствовать развитию иммуносупрессии [40]. В частности, фрагменты гепарансульфата и гиалуронана выполняют роль «молекул опасности (DAMP)», которые активируют неинфекционный воспалительный ответ, а также рецепторы TLR2 и TLR4, усиливая воспаление [40].

Таким образом, цитокиновый шторм при инфицировании SARS-CoV-2 инициирует массивную дегградацию ЭГЛ, способствуя развитию ЭД [21]. В свою очередь, воспалительно-опосредованное повреждение ЭГЛ усиливает системную воспалительную реакцию, что приводит к повышению сосудистой проницаемости и обуславливает формирование интерстициальных отёков и полиорганной недостаточности на фоне COVID-19 [32, 41, 42].

Дегградация эндотелиального гликокаликса и оксидативный стресс

ЭГЛ играет важную роль в регуляции окислительно-восстановительных реакций [43], а его разрушение приводит к уязвимости эндотелиальных клеток к окислительному повреждению [41]. ОС определяется как дисбаланс между избыточной продукцией активных форм кислорода (АФК) и снижением концентрации и/или активности антиоксидантов. Это приводит к повреждению клеточных структур, в том числе эндотелиальных клеток [44, 45]. АФК участвуют как в индукции, так и в поддержании вос-

палительной реакции, включая инфекцию COVID-19 [46]. Во-первых, усиленная продукция АФК является ответом на внедрение вируса SARS-CoV-2; во-вторых, процессы перекисного окисления липидов активируются вследствие деградации самого ЭГЛ [46]. АФК, производимые в ходе воспалительных процессов, способны разрушать ЭГЛ [17]. Среди АФК ключевую роль играют гидроксильные радикалы, карбонатные радикальные анионы и хлорноватистая кислота (HOCl) [17]. HOCl может модифицировать ГАГ, превращая их в хлорамиды, которые становятся мишенями для дальнейшего окисления или восстановления, что приводит к разрушению ЭГЛ [47]. У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 выявляется корреляция между уровнями воспалительных медиаторов и маркерами ОС в сыворотке крови, такими как малоновый диальдегид и IL-6 [48].

Показано, что в условиях ОС возрастает активность гистондеацетилазы, что стимулирует экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) [17]. Одновременно наблюдается снижение уровней тканевых ингибиторов ММП, что способствует деградации ЭГЛ [17]. Активация протеаз приводит к структурному повреждению сосудистого ЭГЛ [49], сопровождающемуся снижением активности ферментов, таких как супероксиддисмутаза, антитромбин III и тромбомодулин. Это ослабляет барьерную функцию ЭГЛ [49] и нарушает ферментативное равновесие в пользу гиперкоагуляции и снижения антиокислительной активности [50].

Отдельные компоненты ЭГЛ, такие как гепарансульфат, гиалуроновая кислота и другие ГАГ, проявляют более высокую чувствительность к окислительному повреждению в условиях ОС [51]. При этом АФК активируют окислительно-восстановительные факторы транскрипции, которые усиливают продукцию провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и способствуют дальнейшей деградации ЭГЛ [51]. Кроме того, АФК индуцируют экспрессию тканевого фактора, активируя внешний путь коагуляции, а также способствуют инактивации протеина С – одного из ключевых антикоагулянтов, обеспечивающих сосудистый гомеостаз [52].

ОС сопровождается образованием окисленных фосфолипидов, активирующих макрофаги, усиливающих экспрессию мембранного тканевого фактора и увеличивающих риск тромбообразования [52]. Окисленные фосфолипиды также стимулируют факторы транскрипции, которые активируют эндотелий и способствуют рекрутированию и активации моноцитов и нейтрофилов, создавая прокоагулянтную микросреду [53].

Таким образом, ОС является не только причиной, но и важным следствием разрушения ЭГЛ, что приводит к снижению антиокислительной активности и сосудистого тонуса, повышению сосудистой проницаемости и развитию отёка [50]. Развитие ОС приводит к ЭД, нарушению функций лимфоцитов и усилению воспалительной реакции [46].

Повреждение эндотелиального гликокаликса как триггер коагулопатии

Интактный ЭГЛ обладает выраженной антитромбогенной активностью [54]. В его состав входят ключевые

антикоагулянтные компоненты, такие как гепарансульфат, тромбомодулин, антитромбин III, ингибитор пути тканевого фактора, кофактор гепарина II и рецептор эндотелиального протеина С – критически важные для регуляции гемостаза, воспалительных реакций и поддержания целостности сосудистой стенки компоненты [55].

По современным представлениям коагулопатия при COVID-19 обусловлена как прямым, так и опосредованным повреждением ЭГЛ [52]. Например, на фоне инфицирования SARS-CoV-2 отмечается снижение экспрессии антикоагулянтных компонентов ЭГЛ, в то время как эндотелиальные клетки начинают активно синтезировать прокоагулянтные молекулы, прежде всего тканевой фактор [55]. Антикоагулянтные свойства теряются, и эндотелиальные клетки усиливают свои прокоагулянтные функции [54, 55]. Повреждение эндотелиальных клеток влечёт за собой обнажение субэндотелиального матрикса, богатого коллагеном и тканевым фактором, что инициирует активацию каскада свёртывания крови [52].

На фоне COVID-19 в сыворотке крови выявляются высокие концентрации антитромбина, что свидетельствует о нарушении связывания антитромбина с гепарансульфатом вследствие деградации ЭГЛ [26]. Отрыв антитромбина от эндотелиальной поверхности дополнительно усугубляет потерю антитромботической защиты.

Гепарансульфат, являясь важнейшим структурным элементом ЭГЛ, служит основным местом прикрепления и проникновения вирусов [56], что подтверждает гипотезу о роли ЭГЛ в повышенной восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2. Коагулопатия на фоне повреждения ЭГЛ проявляется увеличением проницаемости эндотелиальных клеток, активацией тромбоцитов и нейтрофилов, формированием внутрисосудистых тромбов, воспалением и полиорганной недостаточностью [57].

Заключение

Исследование патогенетических механизмов повреждения ЭГЛ при COVID-19 выявляет его ключевую роль в развитии острых воспалительных и коагуляционных нарушений, таких как ОРДС и полиорганная недостаточность. Деградация ЭГЛ, вызываемая вирусной инфекцией, ОС и цитокиновым штормом, приводит к нарушению сосудистого гомеостаза и усилению воспалительных процессов. Важно продолжить исследования для более глубокого понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе повреждения ЭГЛ при COVID-19. Это позволит разработать более точные биомаркеры и уточнить патогенез при тяжёлых формах этого заболевания.

Список литературы

1. Zha D., Fu M., Qian Y. Vascular endothelial glycocalyx damage and potential targeted therapy in COVID-19. *Cells*. 2022; 11(12). DOI: 10.3390/cells11121972
2. Tay E.A., Vijayakumar V., Morales R.F., Lee E.S., Teo A. Protecting the endothelial glycocalyx in COVID-19. *PLoS Pathog*. 2024; 20(5): e1012203. DOI: 10.1371/journal.ppat.1012203
3. Chung Y.S., Lam C.Y., Tan P.H., Tsang H.F., Wong S.C. Comprehensive review of COVID-19: epidemiology, pathogenesis, advancement in

- diagnostic and detection techniques, and post-pandemic treatment strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(15): 8155. DOI: 10.3390/ijms25158155
4. Targosz-Korecka M., Kubisiak A., Kloska D., Kopacz A., Grochot-Przeczek A., Szymonski M. Endothelial glycocalyx shields the interaction of SARS-CoV-2 spike protein with ACE2 receptors. *Sci. Rep.* 2021; 11: 12157. DOI: 10.1038/s41598-021-91231-1
5. Pearce L., Davidson S.M., Yellon D.M. The cytokine storm of COVID-19: A spotlight on prevention and protection. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2020; 24: 723–730. DOI: 10.1080/14728222.2020.1783243
6. Fels B., Acharya S., Vahldieck C., Graf T., Käding N., Rupp J., Kusche-Vihrog K. Mineralocorticoid receptor-antagonism prevents COVID-19-dependent glycocalyx damage. *Pflugers Arch.* 2022; 474(10): 1069–1076. DOI: 10.1007/s00424-022-02726-3
7. Zhang D., Li L., Chen Y., Ma J., Yang Y., Aodeng S., Cui Q., Wen K., Xiao M., Xie J., Xu Y., Li Y. Syndecan-1, an indicator of endothelial glycocalyx degradation, predicts outcome of patients admitted to an ICU with COVID-19. *Mol. Med.* 2021; 27(1): 151. DOI: 10.1186/s10020-021-00412-1
8. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0
9. Stahl K., Gronski P.A., Kiyan Y., Seeliger B., Bertram A., Pape T. Injury to the endothelial glycocalyx in critically ill patients with COVID-19. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202(8): 1178–1181. DOI: 10.1164/rccm.202007-2676LE
10. Zhao F., Zhong L., Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier. *CNS Neurosci. Ther.* 2021; 27: 26–35. DOI: 10.1111/cns.13560
11. Subramaniam S., Jose A., Kenney D., O'Connell A.K., Bosmann M., Douam F., Crossland N. Challenging the notion of endothelial infection by SARS-CoV-2: insights from the current scientific evidence. *Front. Immunol.* 2025; 16: 1443932. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1443932
12. Goonewardena S.N., Grushko O.G., Wells J., Herty L., Rosenson R.S., Haus J.M., Hummel S.L. Immune-mediated glycocalyx remodeling in hospitalized COVID-19 patients. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2021; 1–7. DOI: 10.1007/s10557-021-07288-7
13. Teo A., Chan L.L.Y., Cheung C., Chia P.Y., Ong S.W.X., Fong S.W. Myeloperoxidase inhibition may protect against endothelial glycocalyx shedding induced by COVID-19 plasma. *Commun. Med. (Lond).* 2023; 3(1): 62. DOI: 10.1038/s43856-023-00293-x
14. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K., Sackam J., Tepas P.R., Fobker M., Kühn J., Braune S., Göbel U., Thölking G., Gröschel A., Pavenstädt H., Vink H., Kumpers P. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis.* 2021; 24: 145–157. DOI: 10.1007/s10456-020-09753-7
15. Wang Y., Zhang Z., Qu X., Zhou G. Role of the endothelial cell glycocalyx in sepsis-induced acute kidney injury. *Front Med (Lausanne).* 2025; 12: 1535673. DOI: 10.3389/fmed.2025.1535673
16. Patterson E.K., Cepinskas G., Fraser D.D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 898592. DOI: 10.3389/fmed.2022.898592
17. Wang J., Ma L., Fang Y., Ye T., Li H., Lan P. Factors influencing glycocalyx degradation: a narrative review. *Front. Immunol.* 2025; 15: 1490395. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1490395
18. Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19. *Biomed. J.* 2020; 43(5): 399–413. DOI: 10.1016/j.bj.2020.08.007
19. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А., Муравьева А.А., Мас-соров В.В. Нарушения гликокаликса при критических состояниях: патофизиологические и клинические аспекты. *Якутский медицинский журнал.* 2024; 1(85): 77–81. DOI: 10.25789/YMJ.2024.85.20
20. Jin J., Fang F., Gao W., Chen H., Wen J., Wen X., Chen J. The structure and function of the glycocalyx and its connection with blood-brain barrier. *Front. Cell Neurosci.* 2021; 15: 739699. DOI: 10.3389/fncel.2021.739699
21. Ceasovschi A., Sorodoc V., Shor A., Haliga R.E., Roth L., Lione C., Aursulesei V.O., Sirbu O., Culis N., Shapieva A., Khokhar M.T., Statescu C., Sascau R.A., Coman A.E., Stoica A., Grigorescu E.D., Banach M., Thomopoulos C., Sorodoc L. Distinct features of vascular diseases in COVID-19. *J. Inflamm. Res.* 2023; 16: 2783–2800. DOI: 10.2147/JIR.S417691
22. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А., Муравьева А.А. Медикаментозная коррекция повреждений гликокаликса. *Забайкальский медицинский вестник.* 2023; 2: 131–140. https://doi.org/10.52485/19986173_2023_2_131
23. Weinbaum S., Cancel L.M., Fu B.M., Tarbell J.M. The glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular-related diseases. *Cardio-vasc. Eng. Technol.* 2021; 12(1): 37–71. DOI: 10.1007/s13239-020-00485-9
24. Ballermann B.J., Nyström J., Haraldsson B. The glomerular endothelium restricts albumin filtration. *Front. Med.* 2021; 8: 766689. DOI: 10.3389/fmed.2021.766689
25. Aldecoa C., Llaur J.V., Nuvials X., Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: A review. *Ann. Intensive Care.* 2020; 10: 85. DOI: 10.1186/s13613-020-00697-1
26. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2022; 18(9): 2103–2109. DOI: 10.1111/jth.14975
27. Wu X., Xiang M., Jing H., Wang C., Novakovic V.A., Shi J. Damage to endothelial barriers and its contribution to long COVID. *Angiogenesis.* 2024; 27(1): 5–22. DOI: 10.1007/s10456-023-09878-5
28. Rizzo A.N., Schmidt E.P. The role of the alveolar epithelial glycocalyx in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2023; 324(6): 799–806. DOI: 10.1152/ajpcell.00555.2022
29. Wadowski P.P., Jilma B., Kopp C.W., Ertl S., Gremmel T., Koppensteiner R. Glycocalyx as possible limiting factor in COVID-19. *Front. Immunol.* 2021; 12: 607306. DOI: 10.3389/fimmu.2021.607306
30. Ferreira G., Taylor A., Mensah S.A. Deciphering the triad of endothelial glycocalyx, von Willebrand factor, and P-selectin in inflammation-induced coagulation. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2024; 12: 1372355. DOI: 10.3389/fcell.2024.1372355
31. Buijers B., Yanginlar C., de Nooijer A., Grondman I., Maciej-Hulme M.L., Jonkman I. Increased plasma heparanase activity in COVID-19 patients. *Front. Immunol.* 2020; 11(575047): 575047. Epub 2020/10/31. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575047
32. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care.* 2019; 23(1): 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6
33. Chelazzi C., Villa G., Mancinelli P., De Gaudio A.R., Adembi C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit. Care.* 2015; 19: 26. DOI: 10.1186/s13054-015-0741-z
34. Munguía L., Nájera N., de Jesús Martínez F., Díaz-Chiguer D., Jiménez-Ponce F., Ortiz-Flores M., Villarreal F., Ceballos G. Correlation of biomarkers of endothelial injury and inflammation to outcome in hospitalized COVID-19 patients. *J. Clin. Med.* 2022; 11(24): 7436. DOI: 10.3390/jcm11247436
35. Kang H., Yang J., Zhang W., Lu J., Ma X., Sun A. Effect of endothelial glycocalyx on water and LDL transport through the rat abdominal aorta. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021; 320(6): 1724–1737. doi:10.1152/ajpheart.00861.2020
36. Syed F., Li W., Relich R.F., Russell P.M., Zhang S., Zimmerman M.K. Excessive matrix metalloproteinase-1 and hyperactivation of endothelial cells occurred in COVID-19 patients and were associated with the severity of COVID-19. *J. Infect. Dis.* 2021; 224(1): 60–69. DOI: 10.1093/infdis/jiab167
37. Drost C.C., Rovas A., Osiaevi I., Rauen M., van der Vlag J., Buijers B., Salmenov R., Lukasz A., Pavenstadt H., Linke W.A., Kumpers P. Heparanase is a putative mediator of endothelial glycocalyx damage in COVID-19 – a proof-of-concept study. *Front. Immunol.* 2022; 13: 916512. DOI: 10.3389/fimmu.2022.916512
38. Lei J., Xiang P., Zeng S., Chen L., Zhang L., Yuan Z., Zhang J., Wang T., Yu R., Zhang W., Ibrahim I., Ma L., Yu C. Tetramethylpyrazine alleviates endothelial glycocalyx degradation and promotes glycocalyx restoration via TLR4/NF-κB/HPSE1 signaling pathway during inflammation. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 791841. DOI: 10.3389/fphar.2021.791841
39. Queisser K.A., Mellema R.A., Middleton E.A., Portier I., Manne B.K., Denorme F. COVID-19 generates hyaluronan fragments that directly induce endothelial barrier dysfunction. *JCI Insight.* 2021; 6(17): 147472. DOI: 10.1172/jci.insight.147472
40. Chignalia A.Z., Yetimakman F., Christiaans S.C., Unal S., Bayrakci B., Wagener B.W., Russell R.Y., Kerby J.D., Pittet J.F., Dul R.D. The glycocalyx and Trauma: A Review. *Shock.* 2016; 45(4): 338–348. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000513
41. Okada H., Yoshida S., Hara A., Ogura A., Tomita H. Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: The role of endothelial glycocalyx protection. *Microcirculation.* 2021; 28(3): e12654. DOI: 10.1111/micc.12654
42. Targoński R., Sadowski J., Price S., Targoński R. Sodium-induced inflammation—an invisible player in resistant hypertension. *Hypertens. Res.* 2020. DOI: 10.1038/s41440-020-0428-y.

43. Drost C.C., Rovas A., Osiaevi I., Schughart K., Lukasz A., Linke W.A., Pavenstädt H., Kumpers P. Interleukin-6 drives endothelial glycocalyx damage in COVID-19 and bacterial sepsis. *Angiogenesis*. 2024; 27(3): 411–422. DOI: 10.1007/s10456-024-09916-w
44. Vollbracht C., Kraft K. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 899198. DOI: 10.3389/fphar.2022.899198
45. Marinho A., Nunes C., Reis S. Hyaluronic acid: A key ingredient in the therapy of inflammation. *Biomolecules*. 2021; 11(10): 1518. DOI: 10.3390/biom11101518
46. Carr A.C., Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017; 9(11): 1211. DOI: 10.3390/nu9111211
47. van Golen R.F., Reiniers M.J., Vrisekoop N., Zuurbier C.J., Olthoff P.B., van Rheeën J., van Gulik T.M. The mechanisms and physiological relevance of glycocalyx degradation in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Antioxid. Redox. Signal.* 2014; 21(7): 1098–1118. DOI: 10.1089/ars.2013.5751
48. Petrushevska M., Zendelovska D., Atanasovska E., Eftimov A., Spasovska K. Presentation of Cytokine Profile in Relation to Oxidative Stress Parameters in Patients with Severe COVID-19: a Case-Control Pilot Study. *F1000Res*. 2021; 10: 719. DOI: 10.12688/f1000research.55166.2
49. Moore K. H., Murphy H. A., George E. M. The glycocalyx: a central regulator of vascular function. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2021; 320: 508–518. DOI: 10.1152/ajpregu.00340.2020
50. Qu J., Cheng Y., Wu W., Yuan L., Liu X. Glycocalyx Impairment in Vascular Disease: Focus on Inflammation. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021; 9: 730621. DOI: 10.3389/fcell.2021.730621
51. Ćurko-Cofek B., Jenko M., Stupica G.T., Batičić L., Krsek A., Batinac T., Ljubačev A., Zdravković M., Knežević D., Šoštarić M., Sotošek V. The Crucial Triad: Endothelial Glycocalyx, Oxidative Stress, and Inflammation in Cardiac Surgery-Exploring the Molecular Connections. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(20): 10891. DOI: 10.3390/ijms252010891
52. Hoteit L., Deeb A.P., Andraska A., Kaltenmeier C., Yazdani H.O., Tohme S., Neal M.D., Mota R.I. The Pathobiological Basis for Thrombotic Complications in COVID-19: a Review of the Literature. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2021; 9(4): 107–117. DOI: 10.1007/s40139-021-00228-y
53. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(6): 355–362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4
54. Ragnoli B., Da Re B., Galantino A., Kette S., Salotti A., Malerba M. Interrelationship between COVID-19 and Coagulopathy: Pathophysiological and Clinical Evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(10): 8945. DOI: 10.3390/ijms24108945
55. Conway E.M., Mackman N., Warren R.Q., Wolberg A.S., Mosnier L.O., Campbell R.A., Gralinski L.E., Rondina M.T., van de Veerdonk F.L., Hoffmeister K.M., Griffin J.H., Nugent D., Moon K., Morrissey J.H. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat. Rev. Immunol.* 2022; 22(10): 639–649. DOI: 10.1038/s41577-022-00762-9
56. Agelidis A.M., Shukla D. Heparan sulfate and viral infection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1221: 759–770. DOI: 10.1007/978-3-030-34466-5_34
57. Maccio A., Madeddu C., Caocci G., La Nasa G. Multifactorial pathogenesis of COVID-19-related coagulopathy: can defibrinolytic have a role in the early phases of coagulation disorders? *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(11): 3106–3108. DOI: 10.1111/jth.15021
6. Fels B., Acharya S., Vahldieck C., Graf T., Käding N., Rupp J., Kusche-Vihrog K. Mineralocorticoid receptor-antagonism prevents COVID-19-dependent glycocalyx damage. *Pflugers Arch.* 2022; 474(10): 1069–1076. DOI: 10.1007/s00424-022-02726-3
7. Zhang D., Li L., Chen Y., Ma J., Yang Y., Aodeng S., Cui Q., Wen K., Xiao M., Xie J., Xu Y., Li Y. Syndecan-1, an indicator of endothelial glycocalyx degradation, predicts outcome of patients admitted to an ICU with COVID-19. *Mol. Med.* 2021; 27(1): 151. DOI: 10.1186/s10020-021-00412-1
8. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0
9. Stahl K., Gronski P.A., Kiyan Y., Seeliger B., Bertram A., Pape T. Injury to the endothelial glycocalyx in critically ill patients with COVID-19. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202(8): 1178–1181. DOI: 10.1164/rccm.202007-2676LE
10. Zhao F., Zhong L., Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier. *CNS Neurosci. Ther.* 2021; 27: 26–35. DOI: 10.1111/cns.13560
11. Subramaniam S., Jose A., Kenney D., O'Connell A.K., Bosmann M., Douam F., Crossland N. Challenging the notion of endothelial infection by SARS-CoV-2: insights from the current scientific evidence. *Front. Immunol.* 2025; 16: 1443932. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1443932
12. Goonewardena S.N., Grushko O.G., Wells J., Herty L., Rosenson R.S., Haus J.M., Hummel S.L. Immune-mediated glycocalyx remodeling in hospitalized COVID-19 patients. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2021; 1–7. DOI: 10.1007/s10557-021-07288-7
13. Teo A., Chan L.L.Y., Cheung C., Chia P.Y., Ong S.W.X., Fong S.W. Myeloperoxidase inhibition may protect against endothelial glycocalyx shedding induced by COVID-19 plasma. *Commun. Med. (Lond)*. 2023; 3(1): 62. DOI: 10.1038/s43856-023-00293-x
14. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K., Sackarnd J., Tepassee P.R., Fobker M., Kühn J., Braune S., Göbel U., Thölking G., Gröschel A., Pavenstädt H., Vink H., Kumpers P. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*. 2021; 24: 145–157. DOI: 10.1007/s10456-020-09753-7
15. Wang Y., Zhang Z., Qu X., Zhou G. Role of the endothelial cell glycocalyx in sepsis-induced acute kidney injury. *Front Med (Lausanne)*. 2025; 12: 1535673. DOI: 10.3389/fmed.2025.1535673
16. Patterson E.K., Cepinskas G., Fraser D.D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 898592. DOI: 10.3389/fmed.2022.898592
17. Wang J., Ma L., Fang Y., Ye T., Li H., Lan P. Factors influencing glycocalyx degradation: a narrative review. *Front. Immunol.* 2025; 15: 1490395. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1490395
18. Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19. *Biomed. J.* 2020; 43(5): 399–413. DOI: 10.1016/j.bj.2020.08.007
19. Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., Muravyeva A.A., Masorov V.V. [Glycocalyx disorder in critical conditions: pathophysiological and clinical aspects]. *Yakutskii medicinskii zhurnal [Yakut Medical Journal]*. 2024; 1(85): 77–81. DOI: 10.25789/YMJ.2024.85.20 (in Russian)
20. Jin J., Fang F., Gao W., Chen H., Wen X., Chen J. The structure and function of the glycocalyx and its connection with blood-brain barrier. *Front. Cell. Neurosci.* 2021; 15: 739699. DOI: 10.3389/fncel.2021.739699
21. Ceasovschi A., Sorodoc V., Shor A., Haliga R.E., Roth L., Lione C., Aursulesei V.O., Sirbu O., Culis N., Shapieva A., Khokhar M.T., Stateacu C., Sascau R.A., Coman A.E., Stoica A., Grigorescu E.D., Banach M., Thomopoulos C., Sorodoc L. Distinct features of vascular diseases in COVID-19. *J. Inflamm. Res.* 2023; 16: 2783–2800. DOI: 10.2147/JIR.S417691
22. Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., Muravyeva A.A. [Medical correction of glycocalyx damage]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik [Transbaikalian Medical Bulletin]*. 2023; 2: 131–140. https://doi.org/10.52485/19986173_2023_2_131 (in Russian)
23. Weinbaum S., Candel L.M., Fu B.M., Tarbell J.M. The glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular-related diseases. *Cardiovasc. Eng. Technol.* 2021; 12(1): 37–71. DOI: 10.1007/s13239-020-00485-9
24. Ballermann B.J., Nyström J., Haraldsson B. The glomerular endothelium restricts albumin filtration. *Front. Med.* 2021; 8: 766689. DOI: 10.3389/fmed.2021.766689
25. Aldecoa C., Llaui J.V., Nuvials X., Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: A review. *Ann. Intensive Care.* 2020; 10: 85. DOI: 10.1186/s13613-020-00697-1

References

1. Zha D., Fu M., Qian Y. Vascular endothelial glycocalyx damage and potential targeted therapy in COVID-19. *Cells*. 2022; 11(12). DOI: 10.3390/cells11121972
2. Tay E.A., Vijayakumar V., Morales R.F., Lee E.S., Teo A. Protecting the endothelial glycocalyx in COVID-19. *PLoS Pathog.* 2024; 20(5): e1012203. DOI: 10.1371/journal.ppat.1012203
3. Chung Y.S., Lam C.Y., Tan P.H., Tsang H.F., Wong S.C. Comprehensive review of COVID-19: epidemiology, pathogenesis, advancement in diagnostic and detection techniques, and post-pandemic treatment strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(15): 8155. DOI: 10.3390/ijms25158155
4. Targosz-Korecka M., Kubisiak A., Kloska D., Kopacz A., Grochot-Przeczek A., Szymonski M. Endothelial glycocalyx shields the interaction of SARS-CoV-2 spike protein with ACE2 receptors. *Sci. Rep.* 2021; 11: 12157. DOI: 10.1038/s41598-021-91231-1
5. Pearce L., Davidson S.M., Yellon D.M. The cytokine storm of COVID-19: A spotlight on prevention and protection. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2020; 24: 723–730. DOI: 10.1080/14728222.2020.1783243

26. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2022; 18(9): 2103–2109. DOI: 10.1111/jth.14975
27. Wu X., Xiang M., Jing H., Wang C., Novakovic V.A., Shi J. Damage to endothelial barriers and its contribution to long COVID. *Angiogenesis.* 2024; 27(1): 5–22. DOI: 10.1007/s10456-023-09878-5.
28. Rizzo A.N., Schmidt E.P. The role of the alveolar epithelial glycocalyx in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2023; 324(6): 799–806. DOI: 10.1152/ajpcell.00555.2022
29. Wadowski P.P., Jilma B., Kopp C.W., Ertl S., Gremmel T., Koppensteiner R. Glycocalyx as possible limiting factor in COVID-19. *Front. Immunol.* 2021; 12: 607306. DOI: 10.3389/fimmu.2021.607306
30. Ferreira G., Taylor A., Mensah S.A. Deciphering the triad of endothelial glycocalyx, von Willebrand factor, and P-selectin in inflammation-induced coagulation. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2024; 12: 1372355. DOI: 10.3389/fcell.2024.1372355
31. Buijers B., Yanginlar C., de Nooijer A., Grondman I., Maciej-Hulme M.L., Jonkman I. Increased plasma heparanase activity in COVID-19 patients. *Front. Immunol.* 2020; 11(575047): 575047. Epub 2020/10/31. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575047
32. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care.* 2019; 23(1): 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6
33. Chelazzi C., Villa G., Mancinelli P., De Gaudio A.R., Adembi C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit. Care.* 2015; 19: 26. DOI: 10.1186/s13054-015-0741-z
34. Munguia L., Nájera N., de Jesús Martínez F., Díaz-Chiguer D., Jiménez-Ponce F., Ortiz-Flores M., Villarreal F., Ceballos G. Correlation of biomarkers of endothelial injury and inflammation to outcome in hospitalized COVID-19 patients. *J. Clin. Med.* 2022; 11(24): 7436. DOI: 10.3390/jcm11247436
35. Kang H., Yang J., Zhang W., Lu J., Ma X., Sun A. Effect of endothelial glycocalyx on water and LDL transport through the rat abdominal aorta. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021; 320(6): 1724–1737. doi:10.1152/ajpheart.00861.2020
36. Syed F., Li W., Relich R.F., Russell P.M., Zhang S., Zimmerman M.K. Excessive matrix metalloproteinase-1 and hyperactivation of endothelial cells occurred in COVID-19 patients and were associated with the severity of COVID-19. *J. Infect. Dis.* 2021; 224(1): 60–69. DOI: 10.1093/infdis/jiab167
37. Drost C.C., Rovas A., Osiaevi I., Rauen M., van der Vlag J., Buijers B., Salmenov R., Lukasz A., Pavenstädt H., Linke W.A., Kumpers P. Heparanase is a putative mediator of endothelial glycocalyx damage in COVID-19 – a proof-of-concept study. *Front. Immunol.* 2022; 13: 916512. DOI: 10.3389/fimmu.2022.916512
38. Lei J., Xiang P., Zeng S., Chen L., Zhang L., Yuan Z., Zhang J., Wang T., Yu R., Zhang W., Ibrahim I.I., Ma L., Yu C. Tetramethylpyrazine alleviates endothelial glycocalyx degradation and promotes glycocalyx restoration via TLR4/NF- κ B/HPSE1 signaling pathway during inflammation. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 791841. DOI: 10.3389/fphar.2021.791841
39. Queisser K.A., Mellema R.A., Middleton E.A., Portier I., Manne B.K., Denorme F. COVID-19 generates hyaluronan fragments that directly induce endothelial barrier dysfunction. *JCI Insight.* 2021; 6(17): 147472. DOI: 10.1172/jci.insight.147472
40. Chignalia A.Z., Yetimakan F., Christiaans S.C., Unal S., Bayrakci B., Wagener B.W., Russell R.Y., Kerby J.D., Pittet J.F., Dul R.D. The glycocalyx and Trauma: A Review. *Shock.* 2016; 45(4): 338–348. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000513
41. Okada H., Yoshida S., Hara A., Ogura A., Tomita H. Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: The role of endothelial glycocalyx protection. *Microcirculation.* 2021; 28(3): e12654. DOI: 10.1111/micc.12654
42. Targoński R., Sadowski J., Price S., Targoński R. Sodium-induced inflammation—an invisible player in resistant hypertension. *Hypertens. Res.* 2020. DOI: 10.1038/s41440-020-0428-y.
43. Drost C.C., Rovas A., Osiaevi I., Schughart K., Lukasz A., Linke W.A., Pavenstädt H., Kumpers P. Interleukin-6 drives endothelial glycocalyx damage in COVID-19 and bacterial sepsis. *Angiogenesis.* 2024; 27(3): 411–422. DOI: 10.1007/s10456-024-09916-w
44. Vollbracht C., Kraft K. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 899198. DOI: 10.3389/fphar.2022.899198
45. Marinho A., Nunes C., Reis S. Hyaluronic acid: A key ingredient in the therapy of inflammation. *Biomolecules.* 2021; 11(10): 1518. DOI: 10.3390/biom11101518
46. Carr A.C., Maggin S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 2017; 9(11): 1211. DOI: 10.3390/nu9111211.
47. van Golen R.F., Reiniers M.J., Vriskoop N., Zuurbier C.J., Olthof P.B., van Rheenen J., van Gulik T.M. The mechanisms and physiological relevance of glycocalyx degradation in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Antioxid. Redox. Signal.* 2014; 21(7): 1098–1118. DOI: 10.1089/ars.2013.5751
48. Petrushevska M., Zendelovska D., Atanasovska E., Eftimov A., Spasovska K. Presentation of Cytokine Profile in Relation to Oxidative Stress Parameters in Patients with Severe COVID-19: a Case-Control Pilot Study. *F1000Res.* 2021; 10: 719. DOI: 10.12688/f1000research.55166.2
49. Moore K. H., Murphy H. A., George E. M. The glycocalyx: a central regulator of vascular function. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2021; 320: 508–518. DOI: 10.1152/ajpregu.00340.2020
50. Qu J., Cheng Y., Wu W., Yuan L., Liu X. Glycocalyx Impairment in Vascular Disease: Focus on Inflammation. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021; 9: 730621. DOI: 10.3389/fcell.2021.730621.
51. Čurko-Cofek B., Jenko M., Stupica G.T., Batičić L., Krsek A., Batinac T., Ljubačev A., Zdravković M., Knežević D., Šoštarić M., Sotošek V. The Crucial Triad: Endothelial Glycocalyx, Oxidative Stress, and Inflammation in Cardiac Surgery-Exploring the Molecular Connections. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(20): 10891. DOI: 10.3390/ijms252010891.
52. Hoteit L., Deeb A.P., Andraska A., Kaltenmeier C., Yazdani H.O., Tohme S., Neal M.D., Mota R.I. The Pathobiological Basis for Thrombotic Complications in COVID-19: a Review of the Literature. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2021; 9(4): 107–117. DOI: 10.1007/s40139-021-00228-y
53. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(6): 355–362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.
54. Ragnoli B., Da Re B., Galantino A., Kette S., Salotti A., Malerba M. Interrelationship between COVID-19 and Coagulopathy: Pathophysiological and Clinical Evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(10): 8945. DOI: 10.3390/ijms24108945
55. Conway E.M., Mackman N., Warren R.Q., Wolberg A.S., Mosnier L.O., Campbell R.A., Gralinski L.E., Rondina M.T., van de Veerdonk F.L., Hoffmeister K.M., Griffin J.H., Nugent D., Moon K., Morrissey J.H. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat. Rev. Immunol.* 2022; 22(10): 639–649. DOI: 10.1038/s41577-022-00762-9.
56. Agelidis A.M., Shukla D. Heparan sulfate and viral infection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1221: 759–770. DOI: 10.1007/978-3-030-34466-5_34
57. Maccio A., Madeddu C., Caocci G., La Nasa G. Multifactorial pathogenesis of COVID-19-related coagulopathy: can defibrotide have a role in the early phases of coagulation disorders? *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(11): 3106–3108. DOI: 10.1111/jth.15021

Сведения об авторах:

Быков Юрий Витальевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач анестезиолог-реаниматолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»; <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Горбунова Виола Юрьевна — главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения ставропольского края «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского города Ставрополя»; <https://orcid.org/0009-0008-6758-8458>

Массоров Владислав Викторович — врач анестезиолог-реаниматолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения ставропольского края «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского города Ставрополя»; <https://orcid.org/0009-0008-4009-1783>