

Повреждение (слущивание, shedding) гликокаликса у человека: систематический обзор и критическая оценка

Перевод: Горячев А.С.

Robert G. Hahn, Vasu Patel, Randal O. Dull Human glycoalyx shedding: Systematic review and critical appraisal Acta Anaesthesiol Scand . 2021 May;65(5):590-606. doi: 10.1111/aas.13797. Epub 2021 Mar 7.

Аннотация: За последнее десятилетие количество исследований, в которых измерялась концентрация продуктов распада гликокаликса в плазме крови, резко возросло. Целью настоящего систематического обзора была оценка имеющихся знаний о связи между концентрацией компонентов гликокаликса в плазме крови и структурной оценкой эндотелия.

Методы: Мы провели обзор литературы в базе данных Pubmed, чтобы определить, какие компоненты гликокаликса изменяются при различных заболеваниях и состояниях у человека. Мы также искали доказательства взаимосвязи между концентрацией в плазме крови и толщиной слоя гликокаликса эндотелия, полученной с помощью методов визуализации.

Результаты: Из 3454 публикаций мы отобрали 228, которые соответствовали нашим критериям включения. В подавляющем большинстве из них отмечается повышение уровня продуктов распада гликокаликса в плазме. Чаще всего изучаются сепсис и травмы, на которые приходится около 40 публикаций. В них обычно сообщается о повышении уровня продуктов распада гликокаликса в 3–4 раза, чаще всего синдекана-1. В хирургических вмешательствах картина неоднозначна. При операциях на сердце и трансплантации чаще всего наблюдается повышение уровня продуктов распада гликокаликса.

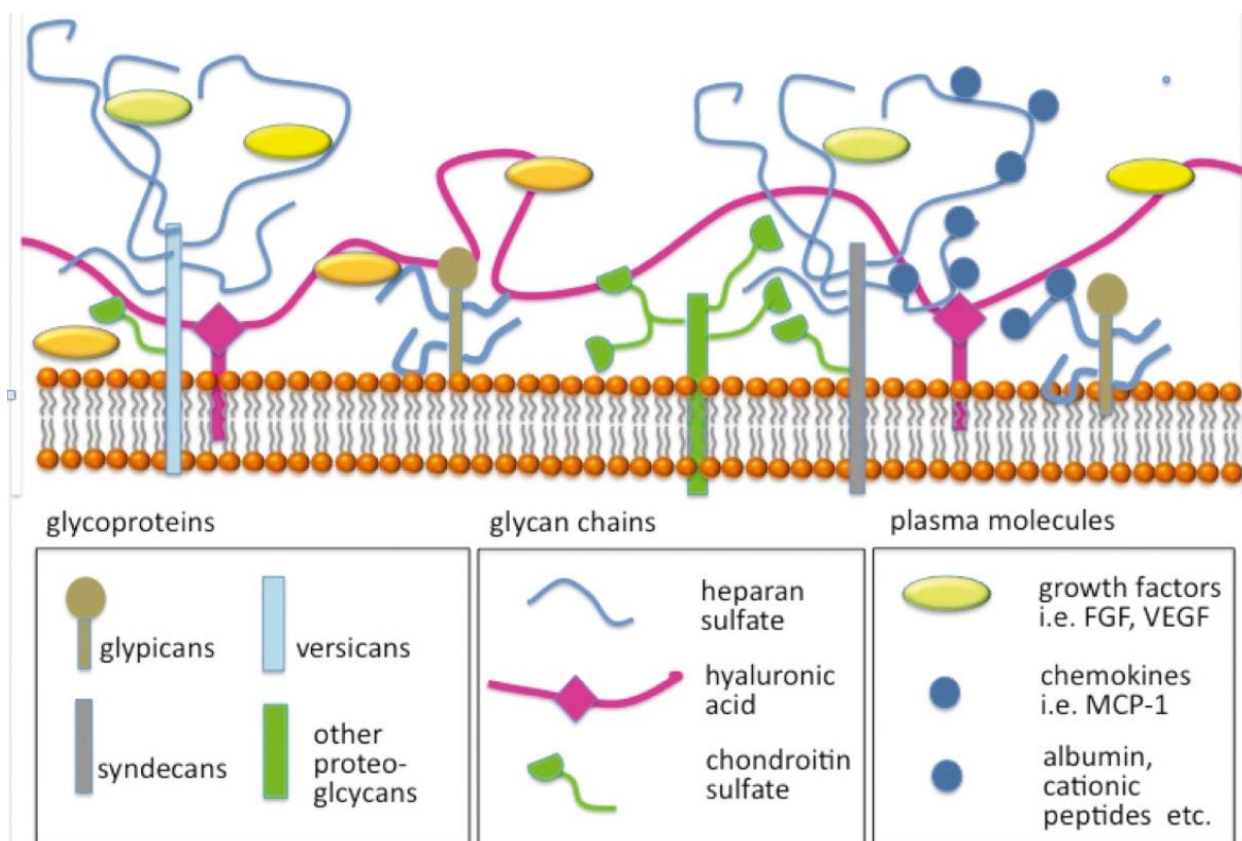
Структурная оценка с помощью методов визуализации показывает истончение слоя эндотелиального гликокаликса при сердечно-сосудистых заболеваниях и во время обширных хирургических вмешательств, но истончение не всегда коррелирует с концентрацией продуктов гликокаликса в плазме. Немногочисленные проведённые структурные исследования в настоящее время не подтверждают, что проницаемость капилляров повышается при увеличении уровня фрагментов гликокаликса в плазме.

Выводы: Потеря компонентов гликокаликса — это повсеместный процесс, который происходит как при остром, так и при хроническом воспалении и не зависит от конкретного заболевания или состояния.

Редакционный комментарий: В последние годы в анестезиологии и реаниматологии активно изучается процесс слущивания (shedding) гликокаликса при воспалительных и ишемических состояниях, а также в ответ на волемическую нагрузку. В этом систематическом обзоре процесса слущивания (shedding) гликокаликса представлена подробная информация о текущем состоянии знаний в области количественной оценки слущивания (shedding) гликокаликса с помощью измерений в плазме и структурных измерений in vivo. В обзоре обсуждается неопределённость при интерпретации результатов измерений продуктов распада гликокаликса в плазме.

1. ВВЕДЕНИЕ

Гликокаликс представляет собой слой гликозилированных белков толщиной 0,2–5 мкм, который покрывает внутреннюю сторону эндотелия по всей сердечно-сосудистой системе (рис. 1). Считается, что этот слой играет важную роль в местной вазодилатации, коагуляции и воспалении.[1,2]



Схематическое изображение молекулярной ультраструктуры слоя гликокаликса эндотелия.[2] Используется с разрешения авторов: Bertram A, Stahl K, Hegermann J, Haller H. Слой гликокаликса. В кн.: Hahn RG, ред. Clinical Fluid Therapy in the Perioperative Setting, 2nd Ed. Cambridge: Cambridge University Press [Цветную иллюстрацию можно посмотреть на сайте wileyonlinelibrary.com]

Разрушение слоя гликокаликса эндотелия (слущивание, shedding) происходит при воспалительных процессах, во время ишемии и после интенсивной инфузионной терапии. Считается, что такое разрушение (слущивание, shedding) быстро меняет физиологию эндотелия, препятствуя локальной адаптации кровотока и повышая проницаемость капилляров для макромолекул, что приводит к гиповолемии.[3] Учитывая эти свойства, неудивительно, что в последнее десятилетие гликокаликс стал объектом пристального внимания, о чем свидетельствует значительное увеличение количества публикаций. Большинство исследований по изучению слущивания (shedding) гликокаликса проводились на лабораторных животных, в основном на крысах.

В данном случае слущивание (shedding) эндотелиального гликокаликса, по-видимому, происходит в основном из-за активности мембранных металлопротеиназ (ММП), поскольку ингибирование ММП снижает деградацию эндотелиального гликокаликса в ответ на воспалительную стимуляцию. [4-6] Сообщалось об увеличении уровня циркулирующих гепарансульфатов, гиалуроновой кислоты и синдекана-1 в моделях сепсиса [7,8] и геморрагического шока [9-11] у крыс.

Что касается исследований на людях, то наиболее распространенным методом клинических исследований было выявление ситуаций, при которых гликокаликс разрушается, путём измерения продуктов распада гликокаликса в плазме крови пациентов. Это делалось для самых разных состояний, при этом выдвигалась гипотеза, что целостность гликокаликса может быть связана с изменениями концентрации продуктов распада гликокаликса в плазме крови.

В этой статье мы рассматриваем проблемы, связанные с измерением компонентов плазмы, которые предположительно представляют собой фрагменты гликокаликса, но нет корреляции с

повреждениями гликокаликса, что не позволяет сделать значимые выводы, имеющие клиническое значение.

2. МЕТОДЫ Чтобы получить полный набор данных обо всех публикациях, посвященных изучению гликокаликса эндотелия человека, мы провели поиск в PubMed по запросу «glycocalyx» и получили 3454 публикации, начиная с самой ранней записи в базе данных, датированной октябрём 1958 года, и заканчивая августом 2020 года. При представлении данных мы придерживались рекомендаций PRISMA, когда это было возможно.

На рисунке 2 представлена краткая схема нашей методики. Первый поиск был автоматизирован с использованием поискового запроса «glycocalyx». Затем все аннотации были вручную проверены одним человеком (VP), чтобы убедиться, что в разделе «Методы» указано, что исследование проводилось: (а) на людях, (б) с регистрацией компонента гликокаликса: синдекана-1 (sdc-1), синдекана-4 (sdc-4), глипикана (Gpc), гепарансульфата (HS), хондроитинсульфата (CS) или гиалуроновой кислоты (HA), и (в) с указанием источника (плазма, спинномозговая жидкость, моча).

Каждая опубликованная аннотация, содержащая слово «glycocalyx», была тщательно изучена. Разделы, посвящённые методам исследования, были проанализированы на предмет типа проведённого исследования. Обзорные статьи и рукописи без аннотации на английском языке или без оценки «человеческого» гликокаликса, «целостности гликокаликса» и/или «повреждения гликокаликса» были исключены.

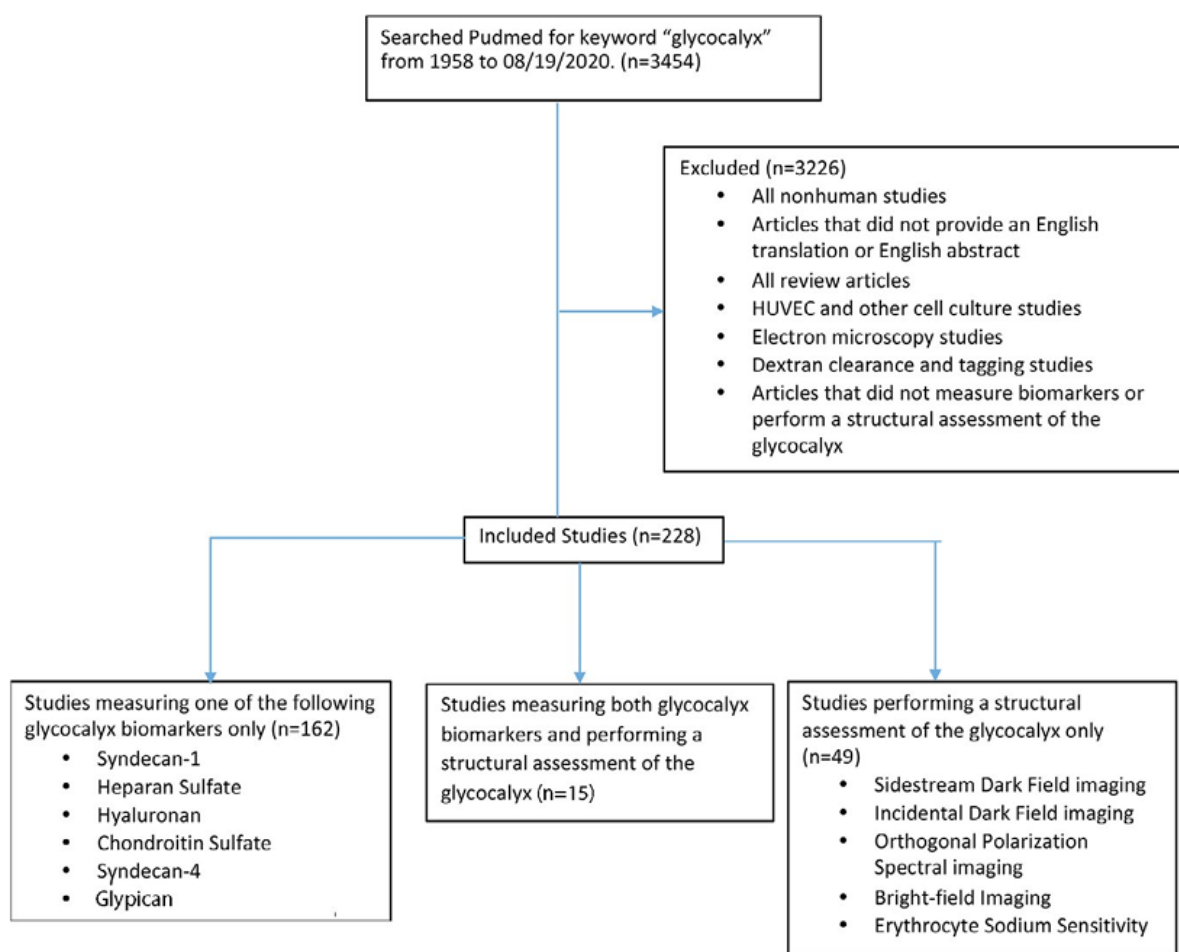


РИСУНОК 2 Блок-схема, демонстрирующая стратегию поиска для систематического обзора

Структурные исследования гликокаликса были разделены на следующие категории: визуализация в боковом тёмном поле (SDF), визуализация в ортогональной поляризационной спектральной области (OPS), визуализация в случайном тёмном поле (IDF), визуализация в светлом поле и исследования чувствительности эритроцитов к натрию. Краткое описание каждого метода представлено в приложении. SDF, OPS и IDF — довольно похожие методы, но с постепенным усовершенствованием для повышения чёткости и разрешения изображений.

Абстракты, в которых описывалась структурная оценка гликокаликса с использованием флуоресцентных декстранов для определения объёма пустот в гликокаликсе, не были включены в этот обзор из-за опасений, связанных с этой методикой.[12]

Затем мы классифицировали результаты оценки гликокаликса при распространённых заболеваниях и в системах органов, изученных авторами. Для этого мы разделили распространённые заболевания и синдромы на следующие категории: критические состояния; эндокринные заболевания; беременность; хирургические вмешательства; здоровые подопытные пациенты; сердечно-сосудистые заболевания; заболевания почек; инфекционные заболевания; прочее. Затем мы определили подкатегории в каждой категории на основе моделей из рассмотренных публикаций. Эти подкатегории представлены в таблицах, в которых мы решили представить наши результаты.

После отнесения рассмотренных публикаций к одной из основных категорий и подкатегорий они были разделены на три группы в зависимости от того, исследовались ли в публикации продукты распада, проводилась ли структурная оценка или и то, и другое.

Публикации сгруппированы в четыре таблицы в соответствии со следующими методами. Сначала мы присвоили порядковые номера в порядке возрастания моделям, в которых проводилось исследование продуктов разрушения, поскольку таких публикаций было больше. Они были распределены по таблицам 1–3. Затем мы продолжили наш список ссылок, включив в него исследования, в которых проводилась структурная оценка. Они были распределены по таблице 4.

TABLE 1 Changes in glyocalyx biomarker in critical illness, endocrine disease, and during pregnancy

Condition	Syndecan-1	Heparan sulfate	Hyaluronan	Source	Reference
Critical illness					
Sepsis	+			P	13-27
	+	+		P	28
	+		+	P	29,30
	-		-	P	31
		+	+	P	32,33
Trauma	+		+	P	34,36
		+	+	U	35 ^c
	+			P	37-52
	+	+		P	53
	+	+	+	P	54 ^c
Traumatic Brain Injury	+			P	55-58
Stroke	+			(P, CSF)	59
	0			P	60
	0	+	0	P	61 ^{a,b,c}
Meningitis/Encephalitis	+			P	62
	+			CSF	62
Non-septic ICU/CCU	+			P	60,63
	+	+		P	64,65
	-			P	66 ^a
Endocrine disease					
Gestational diabetes	0	0	0	P	67 ^c
Type 1 diabetes		x		P	68,69
Type 2 diabetes	0			P	70
		x		P	71
Pregnancy					
Preeclampsia	-			P	72,73
	+			P	74,75
			+	P	76
	-		+	P	77
	0	+	+	P	78
C section	+	+		P	79
HELLP syndrome	+	+	+	P	80

Note: (P) plasma, (U) urine, (+) increase, (-) decrease, (0) no change

^aMeasured syndecan-4; ^bMeasured syndecan-2 and -3; ^cMeasured chondroitin sulfate

Примечание

(P) плазма, (U) моча, (+) повышение, (-) снижение, (0) без изменений

a Измеренный синдекан-4

b Измеренные синдекан-2 и синдекан-3

c Измеренный хондроитинсульфат

Condition	Syndecan-1	Heparan Sulfate	Hyaluronan	Source	Reference
Surgery					
Cardiac surgery	+			P	81-88
	-			P	89-91
	0	0		P	92
	+	+		U	93
	+	+		P	94-97
	0	-	+	P	98
	+		+	P	99
	-		-	P	100
	+	0		P	101
	-			P	102
Vascular surgery	+	+		P	103,104
Abdominal surgery	+			P	105-107
	+	+		P	108
	0				109,110
	0	+	0	P	111
	0		0	P	112
	0	0	0	P	113,114
	-	-	+	U	114
	+			P	115-117
	+	+		P	118
	+		+	P	119
Transplant surgery	+	-			120
	+			P	121
	+	0		P	122
	+	+		P	123
Thoracic surgery	-			P	124
	+		+	P	125
	+	0	+	P	126
	+	0		U	126
	+	0		P	127
	0	+	-	P	128
	0	-	-	U	128
Healthy humans ^b					
	+			P	129-134
	0				135
			+	P	136,137
		+	+	P	138
			0	P	139,140
	0	0	-	P	141
	+	+	0	P	142

TABLE 2 Changes in glyocalyx biomarkers in surgical patients and healthy humans

Note: (P) plasma, (U) urine, (+) increase, (-) decrease, (0) no change

^bsubjected to exercise, simulated altitude, hypoxia etc

Примечание

(P) плазма, (U) моча, (+) увеличение, (-) уменьшение, (0) без изменений

^b при физической нагрузке, имитации высокогорья, гипоксии и т. д.

TABLE 3 Changes in glyocalyx biomarkers in cardiovascular, infectious, and renal diseases

Condition	Syndecan-1	Heparan sulfate	Hyaluronan	Source	Reference
Cardiovascular					
Cardiomyopathy	+			P	143
Heart failure	+			P	144,145
	-	+		P	146
	0		+	P	147
Myocardial infarction	+			P	148-150
	0			P	151 ^a ,152
	+	+	+	P	
Coronary artery disease	+			P	154
	-			P	155
			+	P	156,157
Pulmonary embolism	+			P	158
Cardiac arrest	+		+	P	153,159
Renal					
Hemodialysis	+			P	160,161
	-			P	162
	+		+	P	163
	0		+	P	164
	+		+	P	165,166
Nephrotic syndrome	+				167,168
Acute kidney injury	+				169
	+	+	+		170
	-	-	-	U	170
Infectious					
	+			P	171-175
		+	+	P	176,177
	+	0	+	P	178 ^b
		+		U	179,180
Miscellaneous					
Leukemia	+			P	181
Lupus	+			P	182
Kawasaki's disease	+			P	183
	+		+	P	184
Vascular dementia			+	CSF	185
Transfusion-dependent	+			P	186-188
	+	0	0	P	189
Cirrhosis		+		P	190

Note: (P) plasma, (U) urine, (CSF) cerebrospinal fluid

(+) increase, (-) decrease, (0) no change

^asyndecan-4 increased; ^bchondroitin sulfate increased

Примечание

(P) плазма, (U) моча, (CSF) спинномозговая жидкость

(+) повышение, (-) снижение, (0) без изменений

а синдекан-4 повышен

б хондроитин сульфат повышен

TABLE 4 Structural measurements of glycocalyx thickness in various clinical settings. References with a lower number than 191 also report biomarkers, see Tables 1-3 for details

Condition	SDF	OPS	IDF	Other	Vascular bed	Ref.	Biomarker
Critical illness							
Sepsis	0				SL	191,192	
	-				SL	193-196	
				(-) Bright-field	SL	197	
Trauma			-		SL	38	sdс-1 +
Stroke	-				SL	198,199	
Non-septic ICU			-		SL, conjunctiva	63	sdс-1 +
	0					66	sdс-1 +
Endocrine disease							
Type 2 diabetes	+				SL and retinal	71	sdс-1 -
	+				SL	200	
	-				SL	202,203	
Type 1 diabetes		-			SL	68	sdс-1- HS- HA -
	-				SL	204,205	
Pregnancy							
Preeclampsia	-				SL	78	sdс-1- HS + HA +
Surgery							
Cardiac	-				SL	96,206,207	sdс-1 + HS +
	-				Skin	208	
Transplant surgery	-				Peritubular	118	sdс-1 + HA +
Elective low risk surgery	-				SL	209,210	
Neurosurgery	-					211	
				(-) Bright-field microscopy	SL	212	
Healthy humans ^a		-			SL	213	HS - HA -
				(-) Bright-field microscopy	Labial	214	
	+				SL	215-217	
	0				SL	218	HA +
	-				SL	219	
Cardiovascular							
Heart failure	-				SL	220	
	0				SL	221	
Hypertension	-				SL	222-224	
Coronary artery disease	-				SL	225,226	
	0				SL	227,228	
Pulmonary Artery Hypertension	0				SL	229	
Miscellaneous							
Hemodialysis				(+) sodium sensitivity	N/A	230	
				(-) sodium sensitivity	N/A	231	
	0				SL	232	sdс-1
Transfusion dependent	-				SL	189	sdс-1 + HA - HS -
Infection	-				Buccal	177	HS + HA +
	0				SL	233	
Antiphospholipid syndrome	-				SL	234	sdс-1+

Note: (SL) sublingual, (+) thickening, (-) reduction, (0) unchanged thickness

^asubjected to exercise, simulated altitude, hypoxia etc

Примечание

(SL) сублингвально, (+) увеличение, (-) уменьшение, (0) без изменений
а подвергался физическим нагрузкам, имитации высокогорья, гипоксии и т. д.

Если в ходе исследования проводился как анализ продуктов распада, так и оценка структуры, ему присваивался контрольный номер, указанный в таблицах 1-3, а также помещался в таблицу 4 с тем же числовым обозначением. Мы указываем увеличение (+), уменьшение (-) или отсутствие изменений (0) в продуктах распада гликокаликса в зависимости от результатов отдельных

исследований. Методы, показывающие толщину гликокаликса, были рекомендованы как показывающие уменьшение (-), увеличение (+) или отсутствие изменений (0).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ После изучения 3454 статей с помощью вторичных фильтров список был сокращён до 228 публикаций, соответствующих критериям включения в исследования с участием людей. В 97 % этих исследований измерялись уровни sdc-1, гепарансульфата (HS) и/или гиалуроновой кислоты (HA). В остальных исследованиях оценивались уровни Gpc, CS или synd-4.

3.1 Наиболее часто изучаемые биомаркеры гликокаликса

Сепсис и травмы — наиболее часто изучаемые состояния, на которые приходится около 40 исследований. В них обычно сообщается о повышении уровня продуктов распада гликокаликса в 3–4 раза. Исключения встречаются довольно редко (см. верхнюю часть таблицы 1). Одно исследование, посвященное энцефалиту, показало повышенную концентрацию sdc-1 в спинномозговой жидкости.[62] Напротив, в исследованиях, посвященных диабету, реже сообщается о повышении концентрации продуктов распада гликокаликса. Согласно немногочисленным исследованиям в области беременности, повышение уровня этого фермента часто наблюдается при возникновении осложнений, таких как преэклампсия или HELLP-синдром (см. таблицу 1, внизу).

В хирургии наблюдаются различные картины. При обширных операциях, сопровождающихся ишемией и выраженным воспалением, таких как операции на сердце и трансплантация, чаще всего наблюдается повышение уровня продуктов распада гликокаликса. В таком же количестве исследований, посвященных операциям с низким риском, наблюдается повышение уровня продуктов распада гликокаликса, а также отсутствие изменений или снижение уровня. Такая же общая картина наблюдается в исследованиях здоровых людей, не подвергавшихся хирургическому вмешательству (таблица 2).

В 14 исследованиях измерялось содержание следов, разрушенного гликокаликса, при сердечно-сосудистых заболеваниях. Это немного, если учесть, что эндотелий является частью сосудистой системы (см. таблицу 3, верхняя часть). При сердечной недостаточности и инфаркте миокарда результаты варьируются. При других состояниях наблюдается стабильное повышение уровня веществ, разрушающих гликокаликс, но об этом сообщается только в отдельных отчетах. При заболеваниях почек наблюдается смешанная картина, в то время как во всех семи исследованиях инфекционных заболеваний сообщается о повышении уровня веществ, разрушающих гликокаликс, в основном синдекана-1. При ряде других заболеваний внутренних органов, таких как волчанка и лейкемия, наблюдается постоянное повышение уровня продуктов распада гликокаликса. Однако эти состояния в основном описаны в единичных источниках (таблица 3, внизу).

3.2 Редко изучаемые биомаркеры гликокаликса

В двух исследованиях были представлены данные о гликолипидах в плазме крови. В одном исследовании [21] сравнивались показатели плазмы крови у пациентов с сепсисом и у контрольной группы, а во втором исследовании [164] изучались маркеры гликокаликса в плазме крови (глипикан и sdc-1) в связи с несостоятельностью артериовенозной фистулы предплечья. При сепсисе уровень гликолипидов повышается вместе с уровнем С-реактивного белка, лактата, прокальцитонина, sdc-1 и гепарин-связывающего белка. Во втором исследовании не было выявлено связи между уровнем Gpc-1 или sdc-1 в плазме крови и несостоятельностью свища. Однако уровень гиалуроновой кислоты (HA) положительно коррелировал с несостоятельностью артериовенозной фистулы. В пяти исследованиях, в которых сообщалось о концентрации хондроитинсульфата (CS) в плазме крови, было выявлено повышение концентрации CS в плазме

крови при сепсисе и острой дыхательной недостаточности, [33,36] травмах, [54] ишемическом инсульте [61] и гестационном диабете. [67]

Результаты анализа sdc-4 в плазме крови более вариативны. Одно исследование не выявило изменений уровня sdc-4 при сепсисе. [34] В когорте пациентов отделения интенсивной терапии с желудочно-кишечным кровотечением, травмами, сепсисом и остановкой сердца уровень sdc-4 не различался между группами пациентов и не отличался от показателей контрольной группы. [24] Уровень sdc-4 снижался у пациентов отделения интенсивной терапии, получавших инфузию липидной эмульсии, [66] в то время как при инфаркте миокарда он повышался. [151] Эти ограниченные данные не позволяют сделать какие-либо значимые выводы.

3.3 Структурные измерения

Наиболее распространённым методом структурного исследования слоя гликокаликса эндотелия является оценка его толщины в подъязычной области с помощью боковой визуализации в тёмном поле (Stream Dark Field, SDF). Предполагается, что слущивание (shedding) слоя гликокаликса приводит к повышению концентрации продуктов распада гликокаликса в плазме и истончению или полному отсутствию этого слоя на изображении SDF.

При изучении сепсиса с помощью этого метода в некоторых исследованиях было обнаружено истончение гликокаликса, в то время как в других исследованиях изменений не было (см. таблицу 4, верхняя часть). Было проведено два исследования инсульта, и в обоих было обнаружено истончение гликокаликса.

Травмы и инсульт были изучены с помощью изображения в темном поле Incidental Dark Field imaging (IDF), и в обоих случаях было обнаружено истончение слоя гликокаликса. Большинство исследований диабета и все исследования, связанные с серьезной хирургией, также показывают истончение (таблица 4, середина). Толщина гликокаликса при сахарном диабете также была изучена с помощью третьего метода – ортогональной поляризационной спектральной визуализации (OPS).

Результаты, полученные у здоровых людей, довольно неоднозначны, в то время как семь из восьми исследований сердечно-сосудистых заболеваний показали истончение гликокаликса (см. таблицу 4, нижняя часть). В 15 исследованиях толщина гликокаликса оценивалась вместе с биомаркерами, и в 9 из них была выявлена корреляция (60%). Эти исследования представлены в таблице 4.

4. ОБСУЖДЕНИЕ Количественная оценка потери гликокаликса стала распространённым и целесообразным методом оценки целостности эндотелиального гликокаликса в моделях заболеваний человека. Количество публикаций растёт быстрыми темпами и затрагивает многие области медицины. У людей чаще всего измеряют уровни Sdc-1, гепарансульфата (HS) и гиалуроновой кислоты (HA), в то время как глипикана (Gpc), хондроитинсульфата (CS) и sdc-4 оцениваются реже. Многочисленные обсервационные исследования показывают, что потеря белков с поверхности эндотелия является распространённым и повсеместным явлением как при остром, так и при хроническом воспалении. Реже толщина гликокаликса оценивается с помощью специализированных методов визуализации.

Анестезиологи считают, что гликокаликс выполняет функциональную и прогностическую роль. Воспаление, вызванное травмой или серьёзным хирургическим вмешательством, приводит к увеличению концентрации в плазме нескольких молекул, присутствующих в гликокаликсе, что связывают с повреждением эндотелия. Сообщалось о более выраженном повышении концентрации, в среднем в 15 раз по сравнению с исходным уровнем, после операций, связанных с ишемией, например операций на сердце. [105]

Как правило, наблюдается повышение уровня нескольких биомаркеров гликокаликса, но в некоторых исследованиях повышался только уровень sdc-1, а не гепарансульфата (HS). [101,122,126,178,189] Это удивительно, поскольку синдекан-1 в основном содержит HS в своём основном белке, и можно было бы ожидать, что концентрации обоих маркеров в плазме будут коррелировать. Однако это открытие может быть связано с аналитической ошибкой, поскольку синдекан-1 стабилен в сохранённых образцах, в то время как гепарансульфат более хрупкий, особенно если его не хранить постоянно при температуре -70°C до момента анализа. С другой стороны, в двух исследованиях сообщалось о снижении уровня sdc-1, но повышении уровня гепарансульфата (HS) или гиалуроновой кислоты (HA). [77,146]

Повышенная концентрация продуктов распада гликокаликса в плазме крови явно связана с неблагоприятным прогнозом при тяжёлых заболеваниях, таких как травмы [44,47] и сепсис. [29,105,196,235] Однако наш обзор по-прежнему демонстрирует нехватку данных, связывающих изменения концентрации в плазме крови с количественными физиологическими или патологическими процессами у людей. Чувствительность или специфичность анализа фрагментов гликокаликса в плазме крови не доказана. Несколько исследований показали уменьшение толщины гликокаликса, но ни в одном из них не проводились прямые измерения функциональных последствий таких изменений. Согласно пересмотренному принципу Старлинга, разрушение гликокаликса должно повышать проницаемость капилляров для макромолекул, таких как альбумин, что приводит к уменьшению объёма плазмы. Мы не нашли исследований с участием людей, подтверждающих, что проницаемость капилляров повышается при увеличении уровня фрагментов гликокаликса в плазме. На самом деле есть данные, свидетельствующие об отсутствии изменений в проницаемости сосудов. [65,109,236]

Такая неопределённость вызывает сожаление, поскольку клинические рекомендации часто основываются на предполагаемых связях патофизиологических процессов с гликокаликсом. Например, в последнее десятилетие высказывались опасения, что острая гиперволемиа приводит к разрушению гликокаликса и что коллоидные растворы быстро теряют большую часть своего эффекта увеличения объёма. [237-240] Недавние исследования показали, что гиперволемиа во время операции не приводит к потере белка. К таким операциям относятся холецистэктомия, аппендэктомия, [109] гистерэктомия, [112] а также длительные операции на брюшной полости. [128] Сообщалось о повышении уровня sdc-1 и гиалуроновой кислоты (HA) после коррекции разбавления плазмы, [126] но достоверность таких коррекций не доказана из-за отсутствия фармакокинетических характеристик этих веществ.

Исследования на животных показывают, что слой гликокаликса может разрушиться в течение 10 минут, а для его восстановления требуется до недели при условии устранения стимула к лизису. [241] В лёгких крыс восстановление происходит даже в течение 24 часов, но оно зависит от экспрессии рецептора фактора роста фибробластов, которая подавляется при сепсисе. [242] Эти показатели нельзя безоговорочно экстраполировать на людей из-за межвидовых различий в скорости метаболизма и времени оборота субстрата. [243]

Метаболизм этих соединений очень сложен, и большая часть их выведения происходит в печени. Почки обычно не играют важной роли, но концентрация в моче практически не отличается от концентрации в плазме. В недавнем отчёте почки были названы источником выведения sdc-1, гепарансульфата (HS) и гиалуроновой кислоты (HA) в течение 5 часов у здоровых добровольцев и пациентов после операции. [170] Почечный клиренс sdc-1 позволяет предположить, что весь запас свободного sdc-1 в плазме крови будет полностью выведен в течение 15 часов и что 6-кратная вариабельность концентрации в плазме крови может быть объяснена острыми изменениями функции почек, а не повышенным слущиванием (shedding) гликокаликса.

Предполагается, что компоненты гликокаликса происходят из эндотелия несмотря на то, что они широко экспрессируются в организме. Экспрессия белка sdc-1 в избытке наблюдается в печени, пищеварительном тракте, почках, мочевом пузыре и костном мозге, но практически отсутствует в мышцах, жировой ткани, языке и коже. Экспрессия белка, ответственного за гепарансульфат (HS), обнаруживается в мышцах и в цитоплазме многих типов клеток, а также в интерстициальном матриксе. [244] Часто предполагается, что измеряемые компоненты плазмы равномерно распределяются по просвету эндотелия по всему сосудистому дереву, но на самом деле мы не знаем, откуда они берутся. Они зарождаются в организме. Этот факт является предубеждением в настоящем обзоре, поскольку авторы, осведомленные о широком распространении гликозаминогликанов в организме, не всегда могут использовать названия статей и поисковые запросы, которые относятся к гликокаликсу. [235]

Мы считаем, что прямое измерение граничной области перфузии (perfused boundary region, PBR) в микроциркуляции в настоящее время является наилучшим методом оценки деградации гликокаликса. Подъязычные сосуды использовались в качестве легкодоступного сосудистого русла для определения PBR, который используется в качестве суррогата толщины гликокаликса. В одном исследовании уровень sdc-1 был повышен, но не было обнаружено изменений в размерах PBR и гликокаликса, полученных с помощью структурной визуализации. Является ли источником продуктов деградации гликокаликса сосудистый эндотелий и все ли сосудистые русла и эндотелий в равной степени способствуют их выделению? Такие вопросы актуальны, поскольку существует ряд исследований сепсиса у людей, в которых сублингвальный уровень PBR не коррелирует с различными параметрами микрососудистой гемодинамики. [189,195]

В частности, PBR не коррелировал с сублингвальными микрососудистыми параметрами, включая плотность перфузируемых сосудов, долю перфузируемых сосудов или индекс микрососудистого кровотока при реанимационном сепсисе. [196] Аналогичным образом, PBR не коррелировал с микрососудистыми параметрами при нормодинамическом и гипердинамическом шоке, и была ограниченная корреляция между сублингвальным кровообращением и микроциркуляцией в кишечнике при сепсисе. [189,245] Наконец, об отсутствии корреляции сообщалось после переливания крови и применения активированного протеина С у пациентов с сепсисом. [23,144] Подводя итог, современные данные показывают лишь слабую корреляцию между толщиной гликокаликса и структурными показателями микроциркуляции во время сепсиса.

Широко распространено мнение о гликокаликсе как о барьере для проницаемости. Оригинальная публикация, в которой говорилось о роли гликокаликса как барьера проницаемости, была опубликована Adamson, который измерял гидравлическую проводимость (Гп) (А.Г. Гп – это проницаемость для воды) брыжеечных микрососудов лягушки до и после лечения проназой. [246] Проназа – это протеаза широкого спектра действия, которая, как предполагалось, значительно разрушает гликокаликс на поверхности брыжеечных сосудов. Adamson сообщил, что расщепление гликокаликса проназой увеличило Гп в 2,5 раза, и расчеты показали, что на гликокаликс приходится 60% гидравлического сопротивления потоку воды через стенку капилляра. Однако у добровольцев и хирургических пациентов не было возможности продемонстрировать повышенную утечку жидкости или альбумина из капилляров в результате повышения уровней sdc-1 и гепарансульфата (HS) в плазме крови у людей. [65,109,110,236] Аналогичным образом, Ince с коллегами не обнаружили изменений в сосудистом барьере для распределения жидкости, несмотря на увеличение концентрации sdc-1 и HS в плазме крови. в плазме sdc-1 и гиалуроновой кислоты (HA) у крыс с кровоизлиянием. [247] Они также продемонстрировали, что нормоволемическое слущивание (shedding) гликокаликса, вызванное гемодилюцией, у крыс не изменяет проницаемость сосудов для декстранов, альбумина или плазмы. [248]

При хронических заболеваниях компенсаторные реакции могут компенсировать изменения в слущивании (shedding) или экспрессии. Например, в одном исследовании оценка гликокаликса с

помощью SDF-визуализации не выявила существенной разницы в размерах гликокаликса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них.[227] Однако в двух исследованиях сообщалось о повышении sdc-1 и гиалуроновой кислоты (HA) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.[159,184] В пользу компенсаторной реакции(й) может свидетельствовать исследование гликокаликса *in vivo* у мышей с выбиванием sdc-1 (sdc-1 knock-out), где Savery и соавт. использовали микрочастичную велоси-метрию для определения наличия гидродинамически значимого поверхностного слоя гликокаликса на клетках эндотелия.[249] Они не обнаружили различий между мышами дикого типа и мышами с нокаутом по sdc-1. мышей выбиванием sdc-1 микрочастицами и пришли к выводу, что sdc-1 не является необходимым фрагментом эндотелиального гликокаликса. Однако их ограниченный анализ не смог исключить измененную экспрессию других компонентов гликокаликса в группе мышей с выбиванием sdc-1 микрочастицами. Следует учитывать, что в культуре эндотелиальных клеток подавление гена sdc-1 приводило к увеличению мРНК Gpc-1, sdc-4, sdc-4 и ряда ферментов, участвующих в биосинтезе гепарансульфата. [250]

Langford и его коллеги исследовали влияние мутировавших участков прикрепления глюкозаминогликанов к белку синдекана-1 на инвазивную функцию клеток. [251] К их удивлению, клетки, которые экспрессировали модифицированный синдекан с уменьшенными участками прикрепления глюкозаминогликанов к белку, не показали изменений общего содержания гепарансульфата на клеточной поверхности. Это означает, что клетки имели компенсаторные реакции для поддержания постоянного количества гепарансульфата (HS) на своей поверхности для сохранения функции. Если подобные реакции происходят *in vivo*, неудивительно, что у мышей выбиванием sdc-1 микрочастицами гликокаликс был в норме. Таким образом, оценка одного параметра представляется недостаточной для того, чтобы сделать выводы о составе, трехмерной структуре или функциональных последствиях для гликокаликса.

Если бы мы предположили, что все данные в таблице 1 не были искажены (bias) и не имели отношения к почечному клиренсу, то преобладание данных свидетельствует о том, что гликокаликс повреждается при самых разнообразных заболеваниях, поскольку в 96% всех опубликованных отчетов отмечается увеличение слущивания (shedding) гликокаликса. Если этот процент верен, то какова полезность биомаркера, который повсеместно увеличивается при многих болезненных состояниях? Несмотря на неопределенность, мы предполагаем, что увеличение в пять раз по сравнению с исходным уровнем при остром заболевании или травме может быть принято, как свидетельство высвобождения продуктов распада гликокаликса откуда-то из организма. Меньшие изменения могут быть вызваны кратковременными колебаниями в обмене веществ и выделении мочи.

5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полезность измерения продуктов распада гликокаликса в плазме в качестве биомаркеров, имеющих прогностическое значение для определения конкретного заболевания или его прогрессирования, не доказана. Слущивание (shedding) компонентов гликокаликса – это повсеместный процесс, который происходит как при остром, так и при хроническом воспалении и не имеет чувствительности или специфичности к конкретному заболеванию или состоянию. Неопределенности, связанные с уровнями экспрессии протеогликанов, скоростью их обмена, выведением из организма, почечным клиренсом и отсутствием коррекции гемодилюции, ставят под сомнение многие из зарегистрированных изменений в содержании продуктов распада гликокаликса в плазме крови. Существует лишь умеренно хорошая корреляция между концентрацией в плазме крови и структурной оценкой толщины гликокаликса (совпадение составляет 60%), что еще больше ставит под сомнение целесообразность измерения компонентов гликокаликса в плазме крови в качестве суррогата структурных и функциональных изменений.

Наконец, компенсаторная экспрессия компонентов гликокаликса может компенсировать потерю специфических компонентов для поддержания структурной целостности.

CONFLICT OF INTEREST

None.

APPENDIX

The following methods have been used to assess the thickness of the glycocalyx layer in vivo.

Bright-field imaging	Microcirculation is illuminated with visible light, positioned at a long working distance from the tissues and projected at angles between 45 and 90 degrees from the tissue surface. Reflected image is projected through a lens for direct viewing or capture by a camera. Provides relatively low resolution.
Orthogonal polarization spectral (OPS) imaging	Microcirculation is illuminated with polarized green light. Reflected light from the tissue surface is captured and quantified. Emission and reflected light travel through the same tube thus method is sensitive to internal reflectance. Signal processing includes filtering of reflected polarized light to improve visualization of underlying vessels. ^{252}
Sidestream dark field (SDF) imaging	Developed as a refinement to OPS. Uses light emitting diodes (LEDs; 530 nm) tuned to absorption by hemoglobin. LEDs are arranged concentrically around a center sensing tube and are placed in contact with tissue. Light paths for excitation and emission are different thus reducing internal interference and providing clearer images. ^{253}
Incidental dark field (IDF) imaging	Similar to SDF, but IDF illuminates tissue using a non-homogenous field. Incident illumination is projected at a very low angle relative to the tissue surface. Increased signal sensitivity, greater field of view and improved optical resolution contributes to enhance image quality. ^{254}
Erythrocyte sodium sensitivity test (ESST)	Based on the principle that the red blood cell glycocalyx and vascular endothelial glycocalyx are in direct contact. Loss of the endothelial glycocalyx increases drag forces on the RBC surface and damages the RBC glycocalyx. This damage can be assessed and quantified by salt-sensitive sedimentation rates of the RBC. Studies have shown a correlation between EC glycocalyx thickness and RBC sedimentation rates. ^{255, 256}

Литература

- 1 Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflügers Arch.* 2000; 440: 653-666.
- 2 Bertram A, Stahl K, Hegermann J, Haller H. The glycocalyx layer. In: RG Hahn, ed. *Clinical Fluid Therapy in the Perioperative Setting*, 2nd edn. Cambridge: Cambridge University Press; 2016: 73-81.
- 3 Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia.* 2014; 69: 777-784.

- 4 Cui N, Wang H, Long Y, Su L, Liu D. Dexamethasone suppressed LPS-induced matrix metalloproteinase and its effect on endothelial glycocalyx shedding. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 1-8.
- 5 Lipowsky HH, Lescanic A, Sah R. Role of matrix metalloproteases in the kinetics of leucocyte-endothelial adhesion in post-capillary venules. *Biorheol.* 2015; 52: 433-445.
- 6 Lipowsky HH, Sah R, Lescanic A. Relative roles of doxycycline and cation chelation in endothelial glycan shedding and adhesion of leukocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300: H415-H422.
- 7 Lipowsky HH, Gao L, Lescanic A. Shedding of the endothelial glycocalyx in arterioles, capillaries, and venules and its effect on capillary hemodynamics during inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 301: H2235-H2245.
- 8 Huang X, Han S, Liu X, et al. Both UFH and NAH alleviate shedding of endothelial glycocalyx and coagulopathy in LPS-induced sepsis. *Exp Ther Med.* 2020; 19: 913-922.
- 9 Torres Filho IP, Torres LN, Salgado C, Dubick MA. Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 310: H1468-H1478.
- 10 Wu F, Peng Z, Park PW, Kozar RA. Loss of syndecan-1 abrogates the pulmonary protective phenotype induced by plasma after hemorrhagic shock. *Shock.* 2017; 48: 340-345.
- 11 Kozar RA, Peng Z, Zhang R, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg.* 2011; 112: 1289-1295.
- 12 Michel CC, Curry FR. Glycocalyx volume: a critical review of tracer dilution methods for its measurement. *Microcirculation.* 2009; 16(3): 213-219. <https://doi.org/10.1080/10739680802527404>
- 13 Ikeda M, Matsumoto H, Ogura H, et al. Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *J Crit Care.* 2018; 43: 48-153.
- 14 Wu X, Hu Z, Yuan H, Che L, Li Y, Zhao C. Fluid resuscitation and markers of glycocalyx degradation in severe sepsis. *Open Med (Wars).* 2017; 12(1): 409-416. <https://doi.org/10.1515/med-2017-0059>
- 15 Murphy LS, Wickersham N, McNeil JB, et al. Endothelial glycocalyx degradation is more severe in patients with non-pulmonary sepsis compared to pulmonary sepsis and associates with risk of ARDS and other organ dysfunction. *Ann Intensive Care.* 2017; 7: 102.
- 16 Puskarich MA, Cornelius DC, Tharp J, Nandi U, Jones AE. Plasma syndecan-1 levels identify a cohort of patients with severe sepsis at high risk for intubation after large-volume intravenous fluid resuscitation. *J Crit Care.* 2016; 36: 125-129.
- 17 Ostrowski SR, Gaini S, Pedersen C, Johansson PI. Sympathoadrenal activation and endothelial damage in patients with varying degrees of acute infectious disease: an observational study. *J Crit Care.* 2015; 30: 90-96.
- 18 Johansson PI, Haase N, Perner A, Ostrowski SR. Association between sympathoadrenal activation, fibrinolysis, and endothelial damage in septic patients: a prospective study. *J Crit Care.* 2014; 29: 327-333.
- 19 Ostrowski SR, Berg RM, Windelov NA, et al. Coagulopathy, catecholamines, and biomarkers of endothelial damage in experimental human endotoxemia and in patients with severe sepsis: a prospective study. *J Crit Care.* 2013; 28: 586-596.
- 20 Sallisalmi M, Tenhunen J, Yang R, Oksala N, Pettila V. Vascular adhesion protein-1 and syndecan-1 in septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012; 56: 316-322.
- 21 Fisher J, Linder A, Bentzer P. Elevated plasma glypicans are associated with organ failure in patients with infection. *Intensive Care Med Exp.* 2019; 7: 2.
- 22 Wei S, Gonzalez Rodriguez E, Chang R, et al. Elevated syndecan-1 after trauma and risk of sepsis: a secondary analysis of patients from the pragmatic, randomized optimal platelet and plasma ratios (PROPPR) trial. *J Am Coll Surg.* 2018; 227: 587-595.
- 23 Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, et al. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Ann Surg.* 2017; 265: 597-603.
- 24 Nelson A, Johansson J, Tyden J, Bodelsson M. Circulating syndecans during critical illness. *APMIS.* 2017; 125: 468-475.
- 25 de Oliveira Neves FM, Araujo CB, de Freitas DF, et al. Fibroblast growth factor 23, endothelium biomarkers and acute kidney injury in critically-ill patients. *J Transl Med.* 2019; 17: 121.
- 26 Welling H, Henriksen HH, Gonzalez-Rodriguez ER, et al. Endothelial glycocalyx shedding in patients with burns. *Burns.* 2020; 2020(46): 386-393.
- 27 Nelson A, Berkestet I, Schmidtchen A, Ljunggren L, Bodelsson M. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock.* 2008; 30: 623-627.
- 28 Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care.* 2019; 23: 259.
- 29 Anand D, Ray S, Srivastava LM, Bhargava S. Evolution of serum hyaluronan and syndecan levels in prognosis of sepsis patients. *Clin Biochem.* 2016; 49: 768-776.

- 30 Smart L, Bosio E, Macdonald SPJ, et al. Glycocalyx biomarker syndecan-1 is a stronger predictor of respiratory failure in patients with sepsis due to pneumonia, compared to endocan. *J Crit Care*. 2018; 47: 93-98.
- 31 Smart L, Macdonald SPJ, Bosio E, Fatovich D, Neil C, Arendts G. Bolus therapy with 3% hypertonic saline or 0.9% saline in emergency department patients with suspected sepsis: a pilot randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2018; 52: 33-39.
- 32 Li M, Hao D, Wang T, et al. Variation and clinical value of endothelial glycocalyx in the patients with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2016; 28: 699-703.
- 33 Schmidt EP, Li G, Li L, et al. The circulating glycosaminoglycan signature of respiratory failure in critically ill adults. *J Biol Chem*. 2014; 289: 8194-8202.
- 34 Smart L, Macdonald SPJ, Burrows S, Bosio E, Arendts G, Fatovich DM. Endothelial glycocalyx biomarkers increase in patients with infection during emergency department treatment. *J Crit Care*. 2017; 42: 304-309.
- 35 Schmidt EP, Overdier KH, Sun X, et al. Urinary glycosaminoglycans predict outcomes in septic shock and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194: 439-449.
- 36 Huang X, Hu H, Sun T, et al. Plasma endothelial glycocalyx components as a potential biomarker for predicting the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *J Intensive Care Med*. 2020; 885066620949131: <https://doi.org/10.1177/0885066620949131>
- 37 Russell RT, Christiaans SC, Nice TR, et al. Histone-complexed DNA fragments levels are associated with coagulopathy, endothelial cell damage, and increased mortality after severe pediatric trauma. *Shock*. 2018; 49: 44-52.
- 38 Naumann DN, Hazeldine J, Midwinter MJ, Hutchings SD, Harrison P. Poor microcirculatory flow dynamics are associated with endothelial cell damage and glycocalyx shedding after traumatic hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018; 84: 81-88.
- 39 Rodriguez EG, Cardenas JC, Lopez E, et al. Early identification of the patient with endotheliopathy of trauma by arrival serum albumin. *Shock*. 2017; 50: 31-37.
- 40 Ostrowski SR, Henriksen HH, Stensballe J, et al. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: a prospective observational study of 404 severely injured patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017; 82: 293-301.
- 41 Gonzalez Rodriguez E, Ostrowski SR, Cardenas JC, et al. Syndecan-1: a quantitative marker for the endotheliopathy of trauma. *J Am Coll Surg*. 2017; 225: 419-427.
- 42 Ostrowski SR, Sørensen AM, Windeløv NA, et al. High levels of soluble VEGF receptor 1 early after trauma are associated with shock, sympathoadrenal activation, glycocalyx degradation and inflammation in severely injured patients: a prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012; 20: 27.
- 43 Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73: 60-66.
- 44 Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. High circulating adrenaline levels at admission predict increased mortality after trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 72: 428-436.
- 45 Johansson PI, Sorensen A, Perner A, et al. High sCD40L levels early after trauma are associated with enhanced shock, sympathoadrenal activation, tissue and endothelial damage, coagulopathy and mortality. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 207-216.
- 46 Johansson PI, Sorensen AM, Perner A, et al. Elderly trauma patients have high circulating noradrenaline levels but attenuated release of adrenaline, platelets, and leukocytes in response to increasing injury severity. *Crit Care Med*. 2012; 40: 1844-1850.
- 47 Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg*. 2011; 254: 194-200.
- 48 Johansson PI, Sorensen AM, Perner A, et al. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study. *Crit Care*. 2011; 15: R272.
- 49 Wade CE, Matijevic N, Wang YW, et al. Absences of endothelial microvesicle changes in the presence of the endotheliopathy of trauma. *Shock*. 2019; 51: 180-184.
- 50 Russell RT, McDaniel JK, Cao W, et al. Low plasma ADAMTS13 activity is associated with coagulopathy, endothelial cell damage and mortality after severe paediatric trauma. *Thromb Haemost*. 2018; 118: 676-687.
- 51 Richter RP, Russell RT, Hu PJ, et al. Plasma angiopoietin-2/-1 ratio is elevated and angiopoietin-2 levels correlate with plasma syndecan-1 following pediatric trauma. *Shock*. 2019; 52: 340-346.
- 52 Henriksen HH, McGarrity S, Sigurðardóttir RS, et al. Metabolic systems analysis of shock-induced endotheliopathy (SHINE) in trauma: a new research paradigm. *Ann Surg*. 2019; 272: 1140-1148.
- 53 Halbgebauer R, Braun CK, Denk S, et al. Hemorrhagic shock drives glycocalyx, barrier and organ dysfunction early after polytrauma. *J Crit Care*. 2018; 44: 229-237.
- 54 Rahbar E, Cardenas JC, Baimukanova G, et al. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. *J Transl Med*. 2015; 13: 117.

- 55 Albert V, Subramanian A, Agrawal D, Pati HP, Gupta SD, Mukhopadhyay AK. Acute Traumatic endotheliopathy in isolated severe brain injury and its impact on clinical outcome. *Med Sci (Basel)*. 2018; 6: 5.
- 56 Di Battista AP, Rizoli SB, Lejnieks B, et al. Sympathoadrenal activation is associated with acute traumatic coagulopathy and endotheliopathy in isolated brain injury. *Shock*. 2016; 46: 96-103.
- 57 Genet GF, Johansson PI, Meyer MA, et al. Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013; 30: 301-306.
- 58 Gonzalez Rodriguez E, Cardenas JC, Cox CS, et al. Traumatic brain injury is associated with increased syndecan-1 shedding in severely injured patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018; 26(1): 102.
<https://doi.org/10.1186/s13049-018-0565-3>
- 59 Bell JD, Rhind SG, Di Battista AP, Macdonald RL, Baker AJ. Biomarkers of glycocalyx injury are associated with delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a case series supporting a new hypothesis. *Neurocrit Care*. 2017; 26(3): 339-347. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0357-4>
- 60 Gybel-Brask M, Rasmussen R, Stensballe J, Johansson PI, Ostrowski SR. Effect of delayed onset prostacyclin on markers of endothelial function and damage after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017; 159(6): 1073-1078. <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3168-2>
- 61 DellaValle B, Hasseldam H, Johansen FF, Iversen HK, Rungby J, Hempel C. Multiple soluble components of the glycocalyx are increased in patient plasma after ischemic stroke. *Stroke*. 2019; 50(10): 2948-2951.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025953>
- 62 Zhu J, Li Y, Zheng D, et al. Elevated serum and cerebrospinal fluid CD138 in patients with anti-N-Methyl-d-Aaspartate receptor encephalitis. *Front Mol Neurosci*. 2019;12: 116. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00116>
- 63 Pranskunas A, Tamosiutis T, Balciuniene N, et al. Alterations of conjunctival glycocalyx and microcirculation in non-septic critically ill patients. *Microvasc Res*. 2018; 118: 44-48.
- 64 Osuka A, Kusuki H, Yoneda K, et al. Glycocalyx shedding is enhanced by age and correlates with increased fluid requirement in patients with major burns. *Shock*. 2018; 50(1): 60-65.
<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001028>
- 65 Hahn RG, Zdolsek M, Krizhanovskii C, Ntika S, Zdolsek J. Elevated plasma concentrations of syndecan-1 do not correlate with increased capillary leakage of 20% albumin. *Anesth Analg*. 2020; 132: 856-865.
<https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000051315>
- 66 Astapenko D, Turek Z, Dostal P, et al. Effect of short-term administration of lipid emulsion on endothelial glycocalyx integrity in ICU patients - a microvascular and biochemical pilot study. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019; 73(2): 329-339. <https://doi.org/10.3233/CH-190564>
- 67 Long DS, Hou W, Taylor RS, McCowan LM. Serum levels of endothelial glycocalyx constituents in women at 20 weeks' gestation who later develop gestational diabetes mellitus compared to matched controls: a pilot study. *BMJ Open*. 2016; 6:e011244. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011244>
- 68 Nieuwdorp M, Holleman F, de Groot E, et al. Perturbation of hyaluronan metabolism predisposes patients with type 1 diabetes mellitus to atherosclerosis. *Diabetologia*. 2007; 50(6): 1288-1293. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0666-4>
- 69 Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55(4): 1127-1132. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1619>
- 70 Nassimzadeh M, Ashrafian H, Drury NE, et al. Reduced negative surface charge on arterial endothelium explains accelerated atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Diab Vasc Dis Res*. 2010; 7(3): 213-215.
<https://doi.org/10.1177/1479164110376207>
- 71 Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010; 53(12): 2646-2655.
<https://doi.org/10.1007/s00125-010-1910-x>
- 72 Gandle RE, Althouse A, Jeyabalan A, et al. Low soluble syndecan-1 precedes preeclampsia. *PLoS One*. 2016; 11(6):e0157608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157608>
- 73 Bramham K, Villa PM, Joslin JR, et al. Predisposition to superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension: endothelial, renal, cardiac, and placental factors in a prospective longitudinal cohort. *Hypertens Pregnancy*. 2020; 39(3): 326-335. <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1769643>
- 74 Kuessel L, Husslein H, Montanari E, et al. Dynamics of soluble syndecan-1 in maternal serum during and after pregnancies complicated by preeclampsia: a nested case control study. *Clin Chem Lab Med*. 2019; 58(1): 50-58.
<https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0686>
- 75 Greeley ET, Rochelson B, Krantz DA, et al. Evaluation of syndecan-1 as a novel biomarker for adverse pregnancy outcomes. *Reprod Sci*. 2020; 27: 355-363.
- 76 Wiles K, Bramham K, Seed PT, et al. Diagnostic indicators of superimposed preeclampsia in women with CKD. *Kidney Int Rep*. 2019; 4(6): 842-853. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.03.012>

- 77 Kornacki J, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E. Levels of syndecan-1 and hyaluronan in early- and late-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019; 18: 108-111.
- 78 Weissgerber TL, Garcia-Valencia O, Milic NM, et al. Early onset preeclampsia is associated with glycocalyx degradation and reduced microvascular perfusion. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8:e010647. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010647>
- 79 Powell MF, Mathru M, Brandon A, Patel R, Frolich MA. Assessment of endothelial glycocalyx disruption in term parturients receiving a fluid bolus before spinal anesthesia: a prospective observational study. *Int J Obstet Anesth.* 2014; 23(4): 330-334. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2014.06.001>
- 80 Hofmann-Kiefer KF, Knabl J, Martinoff N, et al. Increased serum concentrations of circulating glycocalyx components in HELLP syndrome compared to healthy pregnancy: an observational study. *Reprod Sci.* 2013; 20(3): 318-325. <https://doi.org/10.1177/1933719112453508>
- 81 de Melo Bezerra Cavalcante CT, Castelo Branco KM, Pinto Júnior VC, et al. Syndecan-1 improves severe acute kidney injury prediction after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 152(1): 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.03.079>
- 82 Ostrowski SR, Pedersen SH, Jensen JS, Mogelvang R, Johansson PI. Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. *Crit Care.* 2013; 17(1): R32. <https://doi.org/10.1186/cc12532>
- 83 Idorn L, Jensen AS, Juul K, et al. Thromboembolic complications in Fontan patients: population-based prevalence and exploration of the etiology. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34(2): 262-272. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0431-4>
- 84 Svennevig K, Hoel TN, Thiara AS, et al. Syndecan-1 plasma levels during coronary artery bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2008; 23(3): 165-171. <https://doi.org/10.1177/0267659108098215>
- 85 Pesonen E, Passov A, Andersson S, et al. Glycocalyx degradation and inflammation in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019; 33(2): 341-345. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.04.007>
- 86 Dekker NAM, Veerhoek D, van Leeuwen ALI, Vonk ABA, van den Brom CE, Boer C. Microvascular alterations during cardiac surgery using a heparin or phosphorylcholine-coated circuit. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34: 912-919.
- 87 Robich M, Ryzhov S, Kacer D, et al. Prolonged cardiopulmonary cypass is associated with endothelial glycocalyx degradation. *J Surg Res.* 2020; 251: 287-295.
- 88 Kim HB, Soh S, Kwak YL, Bae JC, Kang SH, Song JW. High Preoperative serum syndecan-1, a marker of endothelial glycocalyx degradation, and severe acute kidney injury after valvular heart surgery. *J Clin Med.* 2020; 9: 1803.
- 89 Pesonen E, Keski-Nisula J, Andersson S, Palo R, Salminen J, Suominen PK. High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016; 60(10): 1386-1394. <https://doi.org/10.1111/aas.12785>
- 90 Holmvang L, Ostrowski SR, Dridi NP, Johansson P. A single center, open, randomized study investigating the clinical safety and the endothelial modulating effects of a prostacyclin analog in combination with eptifibatide in patients having undergone primary percutaneous coronary intervention (PCI) for ST-segment elevation myocardial infarction. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2012; 99(3-4): 87-95. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2012.08.002>
- 91 Kim TK, Nam K, Cho YJ, et al. Microvascular reactivity and endothelial glycocalyx degradation when administering hydroxyethyl starch or crystalloid during off-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomised trial. *Anaesthesia.* 2017; 72(2): 204-213. <https://doi.org/10.1111/anae.13642>
- 92 Abou-Arab O, Kamel S, Beyls C, et al. Vasoplegia after cardiac surgery is associated with endothelial glycocalyx alterations. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019; 34: 900-905. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.09.004>
- 93 Ferrer NMB, de Melo Bezerra Cavalcante CT, Branco KMC, et al. Urinary Syndecan-1 and acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Clin Chim Acta.* 2018; 485: 205-209. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.06.033>
- 94 Bruegger D, Rehm M, Abicht J, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx during cardiac surgery: on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138(6): 1445-1447. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.07.063>
- 95 Brettner F, Chappell D, Nebelsiek T, et al. Preinterventional hydrocortisone sustains the endothelial glycocalyx in cardiac surgery. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019; 71(1): 59-70. <https://doi.org/10.3233/CH-180384>
- 96 Dekker NAM, Veerhoek D, Koning NJ, et al. Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 2019; 74(5): 609-618. <https://doi.org/10.1111/anae.14577>
- 97 He G, Gao Y, Feng L, et al. Correlation between wall shear stress and acute degradation of the endothelial glycocalyx during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020; 13(6): 1024-1032. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10027-2>

- 98 Hohn A, Baumann A, Pietroschinsky E, et al. Haemoadsorption: effective in reducing circulating fragments of the endothelial glycocalyx during cardiopulmonary bypass in patients undergoing on-pump cardiac surgery? *Minerva Anesthesiol.* 2020; 87: 35-42. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14525-5>
- 99 Bruegger D, Brettner F, Rossberg I, et al. Acute degradation of the endothelial glycocalyx in infants undergoing cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99(3): 926-931. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.10.013>
- 100 Mennander AA, Shalaby A, Oksala N, et al. Diazoxide may protect endothelial glycocalyx integrity during coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J.* 2012; 46(6): 339-344. <https://doi.org/10.3109/14017431.2012.717303>
- 101 Li X, Sun S, Wu G, Che X, Zhang J. Effect of Hydroxyethyl Starch Loading on Glycocalyx shedding and cerebral metabolism during surgery. *J Surg Res.* 2020; 246: 274-283. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.030>
- 102 Stensballe J, Ulrich AG, Nilsson JC, et al. Resuscitation of endotheliopathy and bleeding in thoracic aortic dissections: The VIPER-OCTA Randomized Clinical Pilot Trial. *Anesth Analg.* 2018; 127(4): 920-927. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003545>
- 103 Martin L, Gombert A, Chen J, et al. The beta-d-endoglucuronidase heparanase is a danger molecule that drives systemic inflammation and correlates with clinical course after open and endovascular thoracoabdominal aortic aneurysm repair: lessons learnt from mice and men. *Front Immunol.* 2017; 8: 681. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00681>
- 104 Rehm M, Bruegger D, Christ F, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation.* 2007; 116: 1896-1906.
- 105 Holzmann MS, Winkler MS, Strunden MS, et al. Syndecan-1 as a biomarker for sepsis survival after major abdominal surgery. *Biomark Med.* 2018; 12: 119-127.
- 106 Wang JW, Wu AS, Yue Y, Wu Y. Perioperative ulinastatin helps preserve endothelial glycocalyx layer in periampullary carcinoma patients undergoing traditional whipple procedure. *Clin Hemorheol Microcir.* 2020; 75(2): 135-142. <https://doi.org/10.3233/CH-190688>
- 107 Pustetto M, Goldsztejn N, Touihri K, Engelman E, Ickx B, van Obbergh L. Intravenous lidocaine to prevent endothelial dysfunction after major abdominal surgery: a randomized controlled pilot trial. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20: 155.
- 108 Steppan J, Hofer S, Funke B, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res.* 2011; 165: 136-141.
- 109 Li Y, Yi S, Zhu Y, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer's lactate solution in acute inflammatory disease. *Br J Anaesth.* 2018; 121: 574-580.
- 110 Statkevicius S, Bonnevier J, Fisher J, et al. Albumin infusion rate and plasma volume expansion: a randomized clinical trial in postoperative patients after major surgery. *Crit Care.* 2019; 23: 191.
- 111 Kammerer T, Hulde N, Speck E, et al. Effects of balanced hydroxyethyl starch 6% (130/0.4) and albumin 5% on clot formation and glycocalyx shedding: Subgroup analysis of a prospective randomized trial. *Thromb Res.* 2019; 183: 111-118.
- 112 Nemme J, Krizhanovskii C, Ntikia S, Sabelnikovs O, Vanags I, Hahn RG. Hypervolaemia does not cause shedding of the endothelial glycocalyx layer during hysterectomy; a randomised clinical trial comparing sevoflurane and propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020; 64: 538-545.
- 113 Kaneko T, Tatara T, Hirose M. Effects of anaesthesia-induced hypotension and phenylephrine on plasma volume expansion by hydroxyethyl starch: a randomised controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020; 64: 620-627.
- 114 Nemme J, Hahn RG, Krizhanovskii C, Ntika S, Sabelnikovs O, Vanags I. Minimal shedding of the glycocalyx layer during abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiol.* 2017; 17: 107.
- 115 Schiefer J, Lebherz-Eichinger D, Erdoes G, et al. Alterations of endothelial glycocalyx during orthotopic liver transplantation in patients with end-stage liver disease. *Transplantation.* 2015; 99: 2118-2123.
- 116 Adepu S, Rosman CWK, Dam W, et al. Incipient renal transplant dysfunction associates with tubular syndecan-1 expression and shedding. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015; 309: F137-F145.
- 117 Schiefer J, Faybik P, Koch S, et al. Glycocalyx damage within human liver grafts correlates with graft injury and postoperative graft function after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2020; 104: 72-78.
- 118 Snoeijs MG, Vink H, Voesten N, et al. Acute ischemic injury to the renal microvasculature in human kidney transplantation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 299: F1134-F1140.
- 119 Sladden TM, Yerkovich S, Grant M, et al. Endothelial glycocalyx shedding predicts donor organ acceptability and is associated with primary graft dysfunction in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2019; 103: 1277-1285.
- 120 Passov A, Schramko A, Makisalo H, et al. Graft glycocalyx degradation in human liver transplantation. *PLoS One.* 2019; 14(8):e0221010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221010>

- 121 Wang J, Wu A, Wu Y. Endothelial glycocalyx layer: a possible therapeutic target for acute lung injury during lung resection. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 1-8. <https://doi.org/10.1155/2017/5969657>
- 122 Arthur A, McCall PJ, Jolly L, Kinsella J, Kirk A, Shelley BG. Endothelial glycocalyx layer shedding following lung resection. *Biomark Med*. 2016; 10(10): 1033-1038. <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0163>
- 123 Kim HJ, Kim E, Baek SH, et al. Sevoflurane did not show better protective effect on endothelial glycocalyx layer compared to propofol during lung resection surgery with one lung ventilation. *J Thorac Dis*. 2018; 10: 1468-1475.
- 124 Lindberg-Larsen V, Ostrowski SR, Lindberg-Larsen M, Rovsing ML, Johansson PI, Kehlet H. The effect of pre-operative methylprednisolone on early endothelial damage after total knee arthroplasty: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Anaesthesia*. 2017; 72: 1217-1224.
- 125 Belavic M, Sotosek Tokmadzic V, Fisic E, et al. The effect of various doses of infusion solutions on the endothelial glycocalyx layer in laparoscopic cholecystectomy patients. *Minerva Anesthesiol*. 2018; 84: 1032-1043.
- 126 Chappell D, Bruegger D, Potzel J, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care*. 2014; 18: 538.
- 127 Maldonado F, Morales D, Gutiérrez R, Barahona M, Cerda O, Cáceres M. Effect of sevoflurane and propofol on tourniquet-induced endothelial damage: a pilot randomized controlled trial for knee-ligament surgery. *BMC Anesthesiol*. 2020; 20: 121.
- 128 Hasselgren E, Zdolsek M, Zdolsek JH, et al. Long intravascular persistence of 20% albumin in postoperative patients. *Anesth Analg*. 2019; 129: 1232-1239.
- 129 Johansson PI, Bergstrom A, Achmann-Andersen NJ, et al. Effect of acute hypobaric hypoxia on the endothelial glycocalyx and digital reactive hyperemia in humans. *Front Physiol*. 2014; 5: 459.
- 130 Bihari S, Wiersema UF, Perry R, et al. Efficacy and safety of 20% albumin fluid loading in healthy subjects: a comparison of four resuscitation fluids. *J Appl Physiol*. 2019; 126: 1646-1660.
- 131 Sapp RM, Evans WS, Eagan LE, et al. The effects of moderate and high intensity exercise on circulating markers of endothelial integrity and activation in young, healthy men. *J Appl Physiol*. 2019; 127: 1245-1256.
- 132 Oda K, Okada H, Suzuki A, et al. Factors enhancing serum syndecan-1 concentrations: a large-scale comprehensive medical examination. *J Clin Med*. 2019; 8(9): 1320.
- 133 Lee S, Kolset SO, Birkeland KI, Drevon CA, Reine TM. Acute exercise increases syndecan-1 and -4 serum concentrations. *Glycoconj J*. 2019; 36: 113-125.
- 134 Swenson KE, Berger MM, Sareban M, et al. Rapid ascent to 4559 m is associated with increased plasma components of the vascular endothelial glycocalyx and may be associated with acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*. 2020; 21: 176-183.
- 135 Pranskuniene Z, Belousoviene E, Barauskiene N, et al. Modulation of endothelial glycocalyx and microcirculation in healthy young men during high-intensity sprint interval cycling-exercise by supplementation with pomegranate extract. A randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17: 4405.
- 136 Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes*. 2006; 55: 480-486.
- 137 Majerczak J, Grandys M, Frołow M, et al. Age-dependent impairment in endothelial function and arterial stiffness in former high class male athletes is no different to that in men with no history of physical training. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8:e012670. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012670>
- 138 Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, et al. Tumor necrosis factor- α inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation. *Atherosclerosis*. 2009; 202: 296-303.
- 139 Feurecker M, van Oosterhout WPJ, Feurecker B, et al. Headache under simulated microgravity is related to endocrine, fluid distribution, and tight junction changes. *Pain*. 2016; 157: 1072-1078.
- 140 Feurecker M, Feurecker B, Matzel S, et al. Five days of head-down-tilt bed rest induces noninflammatory shedding of L-selectin. *J Appl Physiol*. 2013; 115: 235-242.
- 141 Majerczak J, Duda K, Chlopicki S, et al. Endothelial glycocalyx integrity is preserved in young, healthy men during a single bout of strenuous physical exercise. *Physiol Res*. 2016; 65: 281-291.
- 142 Hulde N, Rogenhofer N, Brettner F, et al. The CYCLOCALYX study: Ovulatory cycle affects circulating compartments of the endothelial glycocalyx in blood. *Am J Reprod Immunol*. 2018; 79(1):e12767. <https://doi.org/10.1111/aji.12767>
- 143 Nguyen TH, Liu S, Ong GJ, Stafford I, Frenneaux MP, Horowitz JD. Glycocalyx shedding is markedly increased during the acute phase of Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2017; 243: 296-299.
- 144 Neves FM, Meneses GC, Sousa NE, et al. Syndecan-1 in acute decompensated heart failure—association with renal function and mortality. *Circ J*. 2015; 79: 1511-1519.
- 145 Ajaero CN, Procter NEK, Chirkov YY, et al. Endothelial dysfunction and glycocalyx shedding in heart failure: insights from patients receiving cardiac resynchronisation therapy. *Heart Vessels*. 2020; 35: 197-206.
- 146 Jung C, Fuernau G, Muench P, et al. Impairment of the endothelial glycocalyx in cardiogenic shock and its prognostic relevance. *Shock*. 2015; 43: 450-455.

- 147 Nijst P, Cops J, Martens P, et al. Endovascular shedding markers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results from a single-center exploratory study. *Microcirculation*. 2018; 25:e12432. <https://doi.org/10.1111/micc.12432>
- 148 Frydland M, Ostrowski SR, Møller JE, et al. Plasma concentration of biomarkers reflecting endothelial cell- and glycocalyx damage are increased in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Shock*. 2018; 50: 538-544.
- 149 Bro-Jeppesen J, Johansson PI, Hassager C, et al. Endothelial activation/injury and associations with severity of post-cardiac arrest syndrome and mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016; 107: 71-79.
- 150 Wernly B, Fuernau G, Masyuk M, et al. Syndecan-1 Predicts outcome in patients with ST-segment elevation infarction independent from infarct-related myocardial injury. *Sci Rep*. 2019; 9: 18367.
- 151 Solbu MD, Kolset SO, Jenssen TG, et al. Gender differences in the association of syndecan-4 with myocardial infarction: The population-based Tromsø Study. *Atherosclerosis*. 2018; 278: 166-173.
- 152 Ollila A, Vikatmaa L, Virolainen J, et al. The association of endothelial injury and systemic inflammation with perioperative myocardial infarction. *Ann Clin Biochem*. 2019; 56: 674-683. <https://doi.org/10.1177/0004563219873357>
- 153 Grundmann S, Fink K, Rabadzhieva L, et al. Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome. *Resuscitation*. 2012; 83: 715-720.
- 154 Miranda CH, de Carvalho BM, Schmidt A, Marin-Neto JA, Pazin-Filho A. Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2016; 247: 184-188.
- 155 Nemoto T, Minami Y, Yamaoka-Tojo M, et al. Endothelial glycocalyx and severity and vulnerability of coronary plaque in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2020; 302: 1-7.
- 156 Kucur M, Karadag B, Isman FK, et al. Plasma hyaluronidase activity as an indicator of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Bratisl Lek Listy*. 2009; 110: 21-26.
- 157 Xue XJ, Jiang Y, Chen L, Chen SL. Relationship between the endothelial glycocalyx and the extent of coronary atherosclerosis. *Microcirculation*. 2018; 25(8):e12504. <https://doi.org/10.1111/micc.12504>
- 158 Lehnert P, Johansson PI, Ostrowski SR, et al. Coagulopathy in patients with acute pulmonary embolism: a pilot study of whole blood coagulation and markers of endothelial damage. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017; 77: 19-25.
- 159 Bogner-Flatz V, Braunstein M, Ocker LE, et al. On-the-scene hyaluronan and syndecan-1 serum concentrations and outcome after cardiac arrest and resuscitation. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019: 1-8. <https://doi.org/10.1155/2019/8071619>
- 160 Cornelis T, Broers NJH, Titulaer DCLM, et al. Effects of ultrapure hemodialysis and low molecular weight heparin on the endothelial surface layer. *Blood Purif*. 2014; 38: 203-210.
- 161 Koch J, Idzerda NMA, Ettema EM, et al. An acute rise of plasma Na(+) concentration associates with syndecan-1 shedding during hemodialysis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020; 319: F171-F177.
- 162 Campos NG, Marizeiro DF, Florêncio ACL, et al. Effects of respiratory muscle training on endothelium and oxidative stress biomarkers in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. *Respir Med*. 2018; 134: 103-109.
- 163 Dane MJC, Khairoun M, Lee DH, et al. Association of kidney function with changes in the endothelial surface layer. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 698-704.
- 164 Kong X, Du J, Su H, et al. Serum levels of the endothelial glycocalyx constituents and the early failure of forearm autologous arteriovenous fistulas in end-stage renal disease patients: a prospective cohort study. *Int Urol Nephrol*. 2020; 52: 169-177.
- 165 Padberg J-S, Wiesinger A, di Marco GS, et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2014; 234: 335-343.
- 166 Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, Koopman MG, Krediet RT, Vink H. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1900-1908.
- 167 Salmito FT, de Oliveira Neves FM, Meneses GC, de Almeida LR, Martins AM, Liborio AB. Glycocalyx injury in adults with nephrotic syndrome: association with endothelial function. *Clin Chim Acta*. 2015; 447: 55-58.
- 168 Chaves M, Mendes M, Schwermann M, et al. Angiopoietin-2: a potential mediator of the glycocalyx injury in adult nephrotic patients. *J Clin Med*. 2018; 7: 401.
- 169 Inkinen N, Pettila V, Lakkisto P, et al. Association of endothelial and glycocalyx injury biomarkers with fluid administration, development of acute kidney injury, and 90-day mortality: data from the FINNAKI observational study. *Ann Intensive Care*. 2019; 9: 103.
- 170 Hahn RG, Hasselgren E, Bjorne H, Zdolsek M, Zdolsek J. Biomarkers of endothelial injury in plasma are dependent on kidney function. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019; 72: 161-168.
- 171 Li J, Du H, Bai XF, et al. Study on expression of plasma sCD138 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *BMC Infect Dis*. 2018; 18: 100.
- 172 Meneses GC, Cavalcante MG, da Silva Junior GB, et al. Endothelial glycocalyx damage and renal dysfunction in HIV patients receiving combined antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017; 33: 703-710.

- 173 Meneses GC, Daher EDF, Seguro AC, et al. Endothelial glycocalyx damage is associated with leptospirosis acute kidney injury. *Am J Trop Med Hyg.* 2015; 92: 611-616.
- 174 Connolly-Andersen AM, Thunberg T, Ahlm C. Endothelial activation and repair during hantavirus infection: association with disease outcome. *Open Forum Infect Dis.* 2014; 29:ofu027.
- 175 Yeo TW, Weinberg JB, Lampah DA, et al. Glycocalyx breakdown is associated with severe disease and fatal outcome in *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis.* 2019; 69: 1712-1720.
- 176 Tang T-C, Alonso S, Ng L-P, et al. Increased serum hyaluronic acid and heparan sulfate in dengue fever: association with plasma leakage and disease severity. *Sci Rep.* 2017; 7: 46191.
- 177 Lyimo E, Haslund LE, Ramsing T, et al. In vivo imaging of the buccal mucosa shows loss of the endothelial glycocalyx and perivascular hemorrhages in pediatric *Plasmodium falciparum* malaria. *Infect Immun.* 2020; 88: e00679-e719.
- 178 Suwanto S, Sasmono RT, Sinto R, Ibrahim E, Suryamin M. Association of endothelial glycocalyx and tight and adherens junctions with severity of plasma leakage in dengue infection. *J Infect Dis.* 2017; 251: 992-999.
- 179 Yeo TW, Bush PA, Chen Y, et al. Glycocalyx breakdown is increased in African children with cerebral and uncomplicated *falciparum* malaria. *FASEB J.* 2019; 33: 14185-14193.
- 180 Yeo TW, Weinberg JB, Lampah DA, et al. Glycocalyx breakdown is associated with severe disease and fatal outcome in *plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis.* 2019; 69: 1712-1720.
- 181 Larsen AM, Leino EB, Johansson PI, Birgens H, Ostrowski SR. High syndecan-1 levels in acute myeloid leukemia are associated with bleeding, thrombocytopathy, endothelial cell damage, and leukocytosis. *Leuk Res.* 2013; 37: 777-783.
- 182 Kim KJ, Kim JY, Baek IW, Kim WU, Cho CS. Elevated serum levels of syndecan-1 are associated with renal involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2015; 42: 202-209.
- 183 Luo L, Feng S, Wu Y, Su Y, Jing F, Yi Q. Serum levels of syndecan-1 in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38: 89-94.
- 184 Ohnishi Y, Yasudo H, Suzuki Y, et al. Circulating endothelial glycocalyx components as a predictive marker of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Int J Cardiol.* 2019; 292: 236-240.
- 185 Nagga K, Hansson O, van Westen D, Minthon L, Wennstrom M. Increased levels of hyaluronic acid in cerebrospinal fluid in patients with vascular dementia. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42: 1435-1441.
- 186 Larsen AM, Leino EB, Johansson PI, Birgens H, Ostrowski SR. Haemostatic function and biomarkers of endothelial damage before and after RBC transfusion in patients with haematologic disease. *Vox Sang.* 2015; 109: 52-61.
- 187 Baron-Stefaniak J, Leitner GC, Kuntzel NKI, et al. Transfusion of standard-issue packed red blood cells induces pulmonary vasoconstriction in critically ill patients after cardiac surgery. A randomized, double-blinded, clinical trial. *PLoS One.* 2019; 14(3):e0213000. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213000>
- 188 Benediktsson S, Kander T, Ostrowski SR, Johansson PI, Thomas OD, Schott U. Platelet increment is not associated with endothelial damage in haematological patients: a prospective observational study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2019; 79: 395-403.
- 189 Donati A, Damiani E, Luchetti M, et al. Microcirculatory effects of the transfusion of leukodepleted or non-leukodepleted red blood cells in patients with sepsis: a pilot study. *Crit Care.* 2014; 18: R33.
- 190 Shalaby S, Simioni P, Campello E, et al. Endothelial damage of the portal vein is associated with heparin-like effect in advanced stages of cirrhosis. *Thromb Haemost.* 2020; 120: 1173-1181.
- 191 Rovas A, Lukasz AH, Vink H, et al. Bedside analysis of the sublingual microvascular glycocalyx in the emergency room and intensive care unit - the GlycoNurse study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018; 26: 16.
- 192 Damiani E, Adrario E, Luchetti MM, et al. Plasma free hemoglobin and microcirculatory response to fresh or old blood transfusions in sepsis. *PLoS One.* 2015; 10(5):e0122655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122655>
- 193 Donati A, Damiani E, Domizi R, et al. Alteration of the sublingual microvascular glycocalyx in critically ill patients. *Microvasc Res.* 2013; 90: 86-89.
- 194 Donati A, Damiani E, Botticelli L, et al. The aPC treatment improves microcirculation in severe sepsis/septic shock syndrome. *BMC Anesthesiol.* 2013; 13: 25.
- 195 Rovas A, Seidel LM, Vink H, et al. Association of sublingual microcirculation parameters and endothelial glycocalyx dimensions in resuscitated sepsis. *Crit Care.* 2019; 23: 260.
- 196 Beurskens DM, Bol ME, Delhaas T, et al. Decreased endothelial glycocalyx thickness is an early predictor of mortality in sepsis. *Anaesth Intensive Care.* 2020; 48: 221-228.
- 197 Drost CC, Rovas A, Kusche-Vihrog K, et al. Tie2 activation promotes protection and reconstitution of the endothelial glycocalyx in human sepsis. *Thromb Haemost.* 2019; 119: 1827-1838.
- 198 Martens RJ, Vink H, van Oostenbrugge RJ, Staals J. Sublingual microvascular glycocalyx dimensions in lacunar stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2013; 35: 451-454.
- 199 Ikonomidis I, Frogoudaki A, Vrettou A-R, et al. Impaired arterial elastic properties and endothelial glycocalyx in patients with embolic stroke of undetermined source. *Thromb Haemost.* 2019; 119: 1860-1868.

- 200 Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and their combination on endothelial glycocalyx, arterial function, and myocardial work index in patients with Type 2 diabetes mellitus after 12-month treatment. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9:e015716.
- 201 Ikonomidis I, Pavlidis G, Lambadiari V, et al. Early detection of left ventricular dysfunction in first-degree relatives of diabetic patients by myocardial deformation imaging: the role of endothelial glycocalyx damage. *Int J Cardiol.* 2017; 233: 105-112.
- 202 Groen BB, Hamer HM, Snijders T, et al. Skeletal muscle capillary density and microvascular function are compromised with aging and type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 2014; 116: 998-1005.
- 203 Wadowski PP, Kautzky-Willer A, Gremmel T, et al. Sublingual microvasculature in diabetic patients. *Microvasc Res.* 2020; 129: 103971.
- 204 Nussbaum C, Cavalcanti Fernandes Heringa A, Mormanova Z, Puchwein-Schwepecke AF, Bechtold-Dalla Pozza S, Genzel-Boroviczeny O. Early microvascular changes with loss of the glycocalyx in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2014; 164: 584-589.
- 205 Wernly B, Fuernau G, Masyuk M, et al. syndecan-1 predicts outcome in patients with ST-segment elevation infarction independent from infarct-related myocardial injury. *Sci Rep.* 2019; 2019(9): 18367.
- 206 Wu Q, Gao W, Zhou J, et al. Correlation between acute degradation of the endothelial glycocalyx and microcirculation dysfunction during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Microvasc Res.* 2019; 124: 37-42.
- 207 Koning NJ, Vonk AB, Vink H, Boer C. Side-by-side alterations in glycocalyx thickness and perfused microvascular density during acute microcirculatory alterations in cardiac surgery. *Microcirculation.* 2016; 23: 69-74.
- 208 Nussbaum C, Haberer A, Tiefenthaler A, et al. Perturbation of the microvascular glycocalyx and perfusion in infants after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 150: 1474-1481.
- 209 Astapenko D, Pouska J, Benes J, et al. Neuraxial anesthesia is less harmful to the endothelial glycocalyx during elective joint surgery compared to general anesthesia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018; 72: 11-21.
- 210 Brettner F, Heitzer M, Thiele F, et al. Non-invasive evaluation of macro- and microhemodynamic changes during induction of general anesthesia. A prospective observational single-blinded trial. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020; 77(1): 1-16. <https://doi.org/10.3233/CH-190691>
- 211 Haeren R, Rijkers K, Schijns O, et al. In vivo assessment of the human cerebral microcirculation and its glycocalyx: A technical report. *J Neurosci Methods.* 2018; 303: 114-125.
- 212 Pouska J, Tegl V, Astapenko D, Cerny V, Lehmann C, Benes J. Impact of intravenous fluid challenge infusion time on macrocirculation and endothelial glycocalyx in surgical and critically ill patients. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 1-11. <https://doi.org/10.1155/2018/8925345>
- 213 Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J Appl Physiol.* 2008; 104: 845-852.
- 214 Townsend D, D'Aiuto F, Deanfield J. Vascular fragility and the endothelial glycocalyx in the tissues lining the healthy gingival crevice. *J Periodontol.* 2016; 87: 672-679.
- 215 Ikonomidis I, Marinou M, Vlastos D, et al. Effects of varenicline and nicotine replacement therapy on arterial elasticity, endothelial glycocalyx and oxidative stress during a 3-month smoking cessation program. *Atherosclerosis.* 2017; 262: 123-130.
- 216 Grudyano AI, Tkacheva ON, Khatagov AT, Mustafina FN, Gorshkov AY. The impact of periodontal disease treatment on endothelium of sublingual microvessels. *Stomatologiya (Mosk).* 2016; 95: 9-12.
- 217 Schmitz B, Niehues H, Lenders M, et al. Effects of high-intensity interval training on microvascular glycocalyx and associated microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 316: H1538-H1551.
- 218 Rorije N, Engberink RO, van den Born B, Verberne H, Vogt L. Effects of an acute and chronic salt load on microvascular permeability in healthy subjects (Abstract). *J Hypertens.* 2015; <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000467623.14967.fc>
- 219 Lee DH, Dane MJC, van den Berg BM, et al. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. *PLoS One.* 2014; 9(5):e96477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096477>
- 220 Wadowski PP, Hülsmann M, Schörghofer C, et al. Sublingual functional capillary rarefaction in chronic heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2018; 48(2):e12869. <https://doi.org/10.1111/eci.12869>
- 221 Wadowski PP, Steinlechner B, Zimpfer D, et al. Functional capillary impairment in patients with ventricular assist devices. *Sci Rep.* 2019; 9: 5909.
- 222 Ikonomidis I, Voumvourakis A, Makavos G, et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018; 20: 672-679.
- 223 Triantafyllidi H, Benas D, Vlachos S, et al. HDL cholesterol levels and endothelial glycocalyx integrity in treated hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018; 20: 1615-1623.

- 224 Triantafyllidi H, Benas D, Schoinas A, et al. Sex-related associations of high-density lipoprotein cholesterol with aortic stiffness and endothelial glycocalyx integrity in treated hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020; 22: 1827-1834.
- 225 Jaarsma C, Vink H, van Haare J, et al. Non-invasive assessment of microvascular dysfunction in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2017; 248: 433-439.
- 226 Mulders TA, Nieuwdorp M, Stroes ES, Vink H, Pinto-Sietsma SJ. Non-invasive assessment of microvascular dysfunction in families with premature coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 5026-5028.
- 227 Brands J, Hubel CA, Althouse A, Reis SE, Pacella JJ. Noninvasive sublingual microvascular imaging reveals sex-specific reduction in glycocalyx barrier properties in patients with coronary artery disease. *Physiol Rep*. 2020; 8:e14351.
- 228 Amraoui F, Olde Engberink RH, van Gorp J, Ramdani A, Vogt L, van den Born BJ. Microvascular glycocalyx dimension estimated by automated SDF imaging is not related to cardiovascular disease. *Microcirculation*. 2014; 21(6): 499-505. <https://doi.org/10.1111/micc.12125>
- 229 Triantafyllidi H, Apostolopoulou O, Benas D, et al. Systemic endothelial glycocalyx and aortic stiffness are preserved in pulmonary arterial hypertension. *Hellenic J Cardiol*. 2019; 61(4): 288-290. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.10.006>
- 230 Kliche K, Gerth U, Pavenstädt H, Oberleithner H. Recharging red blood cell surface by hemodialysis. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 35: 1107-1115.
- 231 Meyring-Wösten A, Kuntsevich V, Campos I, et al. Erythrocyte sodium sensitivity and eryptosis in chronic hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2017; 42: 314-326.
- 232 Mitsides N, Cornelis T, Broers NJH, et al. Extracellular overhydration linked with endothelial dysfunction in the context of inflammation in haemodialysis dependent chronic kidney disease. *PLoS One*. 2017; 12(8):e0183281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183281>
- 233 Woodford J, Yeo TW, Piera KA, et al. Early endothelial activation precedes glycocalyx degradation and microvascular dysfunction in experimentally induced *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infection. *Infect Immun*. 2020; 88: e000895-e919.
- 234 Miranda S, Billoir P, Le Besnerais M, et al. New insights into antiphospholipid-related endothelial dysfunction by assessment of vascular glycocalyx layer: results from a preliminary cross-sectional study. *Lupus*. 2020; 29: 157-164.
- 235 Nelson A, Berkestedt I, Bodelsson M. Circulating glycosaminoglycan species in septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58: 36-43.
- 236 Hahn RG. Renal fluid conservation and the volume kinetics of fluid-induced diuresis. *Clin Exp Pharm Physiol*. 2020; <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13439>
- 237 Chappell D, Jacob M. Role of glycocalyx on fluid management: small things matter. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014; 28: 227-234.
- 238 Rehm M, Haller M, Orth V, et al. Changes in blood volume and hematocrit during acute perioperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiol*. 2001; 95: 849-856.
- 239 Jacob M, Chappell D, Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. *Lancet*. 2007; 369: 1984-1986.
- 240 Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiol*. 2008; 109: 723-740.
- 241 Potter DR, Jiang J, Damiano ER. The recovery time course of the endothelial cell glycocalyx in vivo and its implications in vitro. *Circ Res*. 2009; 104: 1318-1325.
- 242 Yang Y, Haeger SM, Suflita MA, et al. Fibroblast growth factor signaling mediates pulmonary endothelial glycocalyx reconstruction. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017; 56: 727-737.
- 243 Gabrielsson J, Weiner D. *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis*, 4th edn. Swedish Pharmaceutical Society; 2000: 193-224.
- 244 The Human Protein Atlas, sdc-1 and heparan sulfate, available <http://proteatlas.org>, assessed on December 22, 2020
- 245 Edul VS, Ince C, Vazquez AR, et al. Similar microcirculatory alterations in patients with normodynamic and hyperdynamic septic shock. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13: 240-247.
- 246 Adamson RH. Permeability of frog mesenteric capillaries after partial pronase digestion of the endothelial glycocalyx. *J Physiol*. 1990; 428(1): 1-13. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1990.sp018197>
- 247 Guerci P, Ergin B, Uz Z, et al. Glycocalyx degradation is independent of vascular barrier permeability increase in nontraumatic hemorrhagic shock in rats. *Anesth Analg*. 2019; 129: 598-607.
- 248 Ergin B, Guerci P, Uz Z, et al. Hemodilution causes glycocalyx shedding without affecting vascular endothelial barrier permeability in rats. *J Clin Transl Res*. 2020; 5: 243-252.

- 249 Savery MD, Jiang JX, Park PW, Damiano ER. The endothelial glycocalyx in syndecan-1 deficient mice. *Microvasc Res.* 2013; 87: 83-91.
- 250 Voyvodic PL, Min D, Liu R, et al. Loss of syndecan-1 induces a pro-inflammatory phenotype in endothelial cells with a dysregulated response to atheroprotective flow. *J Biol Chem.* 2014; 289: 9547-9559.
- 251 Langford JK, Stanley MJ, Cao D, Sanderson RD. Multiple heparan sulfate chains are required for optimal syndecan-1 function. *J Biol Chem.* 1998; 273: 29965-29971.
- 252 Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for the study of the microcirculation. *Nat Med.* 1999; 5: 1209-1212.
- 253 Goedhart PT, Khalilzadeh M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream dark field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express.* 2007; 15: 1501-1514.
- 254 Gilbert-Kawai E, Coppel J, Bountziouka V, Ince C, Martin D, Caudwell Xtreme Everest and Xtreme Everest 2 Research Groups. A comparison of the quality of image acquisition between incident darkfield and sidestream dark field. *BMC Med Imaging.* 2016; 16: 10.
- 255 Oberleithner H. Sodium selective erythrocyte glycocalyx and salt sensitivity in man. *Pflügers Arch.* 2015; 467: 1319-1325.
- 256 Oberleithner H, Wilhemi M. Determination of erythrocyte sodium sensitivity in man. *Pflügers Arch.* 2013; 465: 1459-1514.