

Гликокаликс как барьер проницаемости: фундаментальная наука и клинические данные

Перевод Горячев А.С.

Crit Care. 2022 Sep 12;26(1):273. doi: 10.1186/s13054-022-04154-2.

The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence

Randal O Dull 1 2 3, Robert G Hahn 4

Abstract (Резюме)

Доклинические исследования на животных и клинические испытания на людях ставят под сомнение, является ли слой эндотелиального гликокаликса клинически значимым барьером проницаемости. Продукты распада гликокаликса в плазме в основном поступают с 99,6–99,8% поверхности эндотелия, не участвующей в трансэндотелиальном прохождении воды и белков. Концентрации фрагментов гликокаликса плохо коррелируют с результатами визуализации толщины гликокаликса *in vivo*, а расчеты ожидаемого сопротивления гликокаликса несовместимы с измеренными значениями проницаемости эндотелия для воды. Увеличение содержания продуктов распада гликокаликса в плазме у крыс не коррелировало с проницаемостью сосудов. С клинической точки зрения, три исследования на людях демонстрируют обратную корреляцию между продуктами распада гликокаликса и капиллярной утечкой альбумина и жидкости.

Введение

Гипотеза о том, что эндотелиальный гликокаликс является основным компонентом микрососудистого барьера проницаемости у человека, выдвинута уже давно. Практически в каждой опубликованной работе, посвящённой гликокаликсу, «барьер проницаемости» упоминается как одна из его основных функций. Однако данных, позволяющих сделать такой вывод, недостаточно. В обзоре будут рассмотрены фундаментальные научные данные и доклинические данные, подтверждающие роль гликокаликса в качестве основного барьера проницаемости.

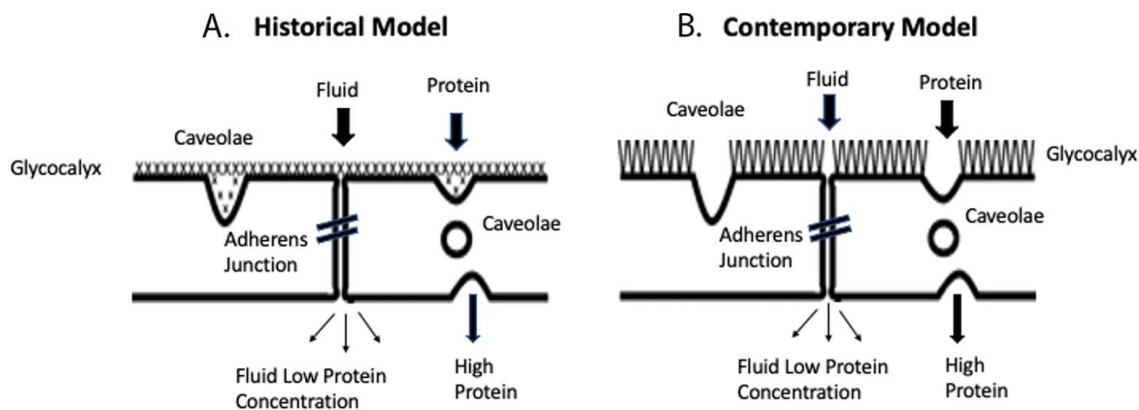
Основной путь перемещения жидкости и растворенных веществ через эндотелий проходит через межклеточное соединение (рис. 1). У млекопитающих межклеточное соединение представляет собой длинную и извилистую щель, удерживаемую адгезивным соединением (AJ - Adherens junction) – комплексом белков, создающих зоны плотного прилегания мембран (плотные контакты tight junctions). Комплекс AJ, в свою очередь, связан с эндотелиальным цитоскелетом посредством ряда сигнальных молекул и адгезивных белков, которые при воспалении могут распадаться, что приводит к повышению проницаемости соединения между клетками [1]. Везикулярный транспорт альбумина через кавеолы (пузырьки, везикулы) обеспечивает продвижение альбумина в эндотелии непрерывного типа [2], но остается нерешенным вопросом для фенестрированного эндотелия.

Ранние электронные микрофотографии давали изображения компактного слоя гликокаликса на эндотелиальной поверхности, а более поздние изображения представляли собой толстый кустовидный слой гликокаликса, покрывающий поверхность клетки. Основываясь на этих изображениях, гликокаликс был широко изображен как внушительный слой, покрывающий поверхность клетки, в том числе покрывающий отверстие межклеточного соединения и шейку кавеолы. В обоих случаях предполагалось, что гликокаликс функционирует как молекулярный фильтр для транспорта через межклеточные соединения и везикулы [3,4,5,6] (рис. 1). Что касается кавеол, последние данные свидетельствуют о том, что PV1 (Plasmalemmal vesicle-associated

protein-1, or a caveolae diaphragm protein), белок диафрагмы кавеол, является основным фактором, определяющим загрузку кавеол альбумином. Снижение экспрессии PV1 резко увеличивает загрузку кавеол альбумином и трансцитоз, что приводит к значительной потере альбумина плазмы, повышению концентрации альбумина в тканях и обширному интерстициальному отеку [7].

Fig. 1

From: [The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence](#)



Modified from Reference [3]

A Historical model of the glycocalyx (left), based on electron micrographs, proposed that the endothelial glycocalyx covered the cell surface including the luminal opening of the intercellular junction and the neck of caveolae. **B** The contemporary model (right) suggests that the glycocalyx residing over the cell body is much thicker than originally proposed but does not appreciably cover the junctional opening or caveolae neck. In the contemporary model, junctional complexes like the adherens junction limits protein permeability rather than the glycocalyx.

Подпись под рисунком

A. Историческая модель гликокаликса (слева), основанная на электронных микрофотографиях, предполагает, что эндотелиальный гликокаликс покрывает поверхность клетки, включая просвет межклеточного соединения и шейку кавеол. **B.** Современная модель (справа) предполагает, что гликокаликс, расположенный над телом клетки, значительно толще, чем предполагалось изначально, но не покрывает межклеточные соединения или шейку кавеолы. В современной модели проницаемость эндотелия для белков ограничивают не сам гликокаликс, а межклеточные комплексы, такие как адгезивные соединения (плотные контакты tight junctions).

Сравнение структур разных типов эндотелия

Изображения гликокаликса показывают плотный размытый слой на поверхности эндотелия и создают ощущение физического барьера [8,9,10]. Изображения, представленные в этих источниках, показывают ситообразные структуры фенестрированного эндотелия. Важно, что фенестрированный тип эндотелия, которые имеют другую характеристику проницаемости по сравнению с эндотелием непрерывного типа (таблица 1). Микрофотографии эндотелиального гликокаликса непрерывного типа, сделанные Okada et al. [10], показывают клубочкообразную структуру, которую авторы называют «похожей на брокколи», но изображения не помогают нам понять их расположение относительно эндотелиального соединения (плотные контакты tight junctions). Возможно, что завеса гликокаликса закрывающая фенестры является элементом барьера проницаемости в этом особом типе эндотелия, но фенестрированный эндотелий по всем характеристикам отличается от других типов эндотелия (непрерывный тип и синусовый тип).

Table 1 Permeability characteristics of common types of endothelium

From: [The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence](#)

Tissue	Endothelial type	K_f ml \times min ⁻¹ mm Hg ⁻¹ 100 g ⁻¹	L_p cm s ⁻¹ dyne ⁻¹ $\times 10^{10}$	σ
Skeletal muscle	Continuous	0.04	0.55	0.91
Cardiac	Continuous	0.34	0.86	0.80
Intestine	Fenestrated	0.70	3.2	0.9
Salivary gland	Fenestrated	1.3	3.1	0.8

Based on data retrieved from references [11, 12]

Методы, не предполагающие дегидратации, и использование катионных красителей, которые, как утверждается, сохраняют структуру, выявили размытый и нитевидный слой, значительно менее плотный, чем на ранних микрофотографиях, но гораздо более высокий (в несколько микрометров) [13]. В этом исследовании Van den Berg и его коллеги сообщили, что обработка гиалуронидазой привела к практически полной потере гликокаликса и была связана с интерстициальным отёком. Они пришли к выводу, что гликокаликс является основным барьером проницаемости. Альтернативное объяснение заключается в том, что ферментативное переваривание компонентов гликокаликса, которые, как известно, связаны с рецепторами и элементами цитоскелета, может посредством сигнальных механизмов открывать межклеточные соединения (плотные контакты tight junctions).

Schmidt et al. [14] продемонстрировали, что эндотоксемия на мышинной модели вызывает разрушение гликокаликса и повышение проницаемости микрососудов лёгких. Ингибирование гепараназы ослабляет гиперпроницаемость, вызванную эндотоксемией. Простым объяснением может быть то, что эндогенная гепараназа приводит к деградации гликокаликса, которая является непосредственной причиной гиперпроницаемости, а ингибирование гепараназы защищает гликокаликс, поддерживая его барьерные свойства. Однако авторы пришли к выводу, что ингибирование гепараназы предотвращает разрушение гликокаликса и снижает адгезию нейтрофилов к эндотелию, тем самым ослабляя острое повреждение лёгких и связанную с ним проницаемость микрососудов.

Процесс, продемонстрированный Schmidt et al., был впервые описан Lipowsky и его коллегами в серии изящных статей (см. обзор [15]). Они продемонстрировали, что гликокаликс экранирует адгезионные белки эндотелиальной поверхности и предотвращает доступ нейтрофилов к этим участкам адгезии. Отторжение гликокаликса делает эти адгезионные белки доступными для нейтрофилов, катящихся по поверхности эндотелия, а связывание нейтрофильных белков с молекулами адгезии эндотелия стимулирует высвобождение веществ, повышающих проницаемость. Среди этих веществ – CAP37/азуроцидин, мощный медиатор, повышающий проницаемость и открывающий эндотелиальные соединения (плотные контакты tight junctions) [16].

Толщину гликокаликса на электронных микрофотографиях представленных Van Der Berg [13] и с помощью флуоресцентной визуализации [20] трудно согласовать с размерами отдельных компонентов протеогликана. Синдекан-1, основной компонент гликокаликса, обладает основным белком, который содержит приблизительно 252 аминокислоты во внеклеточном домене и имеет гликозаминогликановые цепи, обычно состоящие из 100 дисахаридов. Высота основного белка синдекана-1 составляет менее 100 нм, и даже если бы гликозаминогликановые цепи были ориентированы вертикально, им пришлось бы добавить еще 50 нм, чтобы достичь общей высоты 100–150 нм. Сообщаемые in vivo размеры гликокаликса приблизительно от 500 нм до 2 мкм в толщину сложно объяснить; это потребовало бы поверх слоя синдекана-1, абсорбции слоя белка который был бы как минимум в 4–8 раз толще, чем лежащий под ним каркас. Гликокаликс высотой 100 нм, плюс гораздо более толстый протяжённый поверхностный слой

абсорбированных сывороточных белков часто называют эндотелиальным поверхностным слоем [17]. Эти различия в функциональных слоях и номенклатуре размывают различие между гликокаликсом и слоем абсорбированных белков и создают трудности в определении того, что именно является истинным барьером проницаемости.

Физиологическая перспектива

Физиологические исследования *ex vivo* с использованием микрососудов брыжейки лягушек позволили предположить, что гликокаликс (называемый во время этих исследований матриксом волокон) задерживая сывороточный альбумин участвует в создании осмотического барьера для воды [18]. Вымывание белков из гликокаликса с помощью безбелкового раствора Рингера приводило к многократному увеличению проницаемости для воды (L_p) (L_p Hydraulic conductivity), в то время как реперфузия раствором Рингера, содержащим альбумин, восстанавливала значения проницаемости до нормальных (т.е. восстанавливались барьерные функции) [19, 20]. Аналогичные исследования с использованием полимеров декстрана и других сывороточных белков не выявили эффекта снижения проницаемости, что свидетельствует о специфичности альбумина к матриксу волокон и связанном с этим влиянии на проницаемость [21, 22]. Электронные микрофотографии в сочетании с исследованиями перфузии микрососудов продемонстрировали, что меченый катионизированный ферритин не проникает в нативный гликокаликс, но когда альбумин вымывается из гликокаликса безбелковым перфузатом, катионизированный ферритин демонстрирует глубокое проникновение, включая везикулярное поглощение [6, 23].

В совокупности эти результаты позволили предположить, что сывороточные белки, и, в частности, альбумин, удерживаются гликокаликсом и усиливают барьерную функцию, препятствуя пенетрации других сывороточных белков. Теперь мы знаем, что альбумин может переносить сфингозин-1-фосфат (S1P) между эритроцитами и эндотелием, что приводит к улучшению барьерной функции. Связывание S1P с рецептором S1P на эндотелиальных клетках запускает каскад сигнальных событий, которые усиливают кортикальный актин и укрепляют межклеточные контакты (плотные контакты *tight junctions*), что приводит к более плотному соединению и снижению проницаемости соединения [24]. Также сообщалось, что S1P защищает гликокаликс посредством ингибирования металлопротеиназ, которые ферментативно расщепляют белковые компоненты гликокаликса [25].

Vink and Duling [26, 27] представили первую функциональную характеристику предполагаемых барьерных свойств гликокаликса *in vivo*, продемонстрировав зону (*red blood cell exclusion zone*), расположенную между поверхностью эндотелия и текущим слоем плазмы. В эту зону не попадали декстраны ≥ 70 кДа (крупные отрицательно заряженные молекулы), но в эту зону проникали флуоресцентно меченные белки и декстраны < 70 кДа (более мелкие молекулы). Оценки толщины гликокаликса составили приблизительно 0,5 мкм. Последующие исследования с использованием временной флуоресцентной видеомикроскопии измеряли время проникновения для различных декстранов и сывороточных белков. Нейтральные и анионные декстраны ≥ 70 кДа не проникали в гликокаликс, в то время как анионные декстраны менее 40 кДа медленно проникали в гликокаликс. Несколько озадачивающим было наблюдение, что альбумин (67 кДа) и фибриноген (340 кДа) проникали в гликокаликс с одинаковой скоростью, несмотря на значительную разницу в молекулярной массе. Это наблюдение ставит под сомнение разрешение и чувствительность системы визуализации.

Из их данных возникает труднообъяснимые результаты, - это коэффициент трансэндотелиальной проницаемости (P) для альбумина, который, как сообщалось в другом месте, составляет $P = 10^{-7} - 10^{-8}$ см/с [28]. P можно вывести из $P = D/d$, где D - коэффициент диффузии в водном субстрате, а d - толщина слоя. В экспериментах Vink and Duling $d = 0,4$ мкм и $D = 8,5 \times 10^{-7}$ см²/с [26], что дает $P = 2,1$

$\times 10^{-2}$ см/с. Это значение явно намного выше измеренного P для альбумина. Аналогичным образом, Gao and Lipowsky определили D равным 10^{-9} см²/с для декстрана 70 кДа внутри гликокаликса капилляров крысы [29]. Используя это значение для расчета проницаемости ($P = D/d$), получаем $P = 10^{-5}$ см/с, что на 3 порядка превышает коэффициент проницаемости, измеренный *in vivo*. Простая интерпретация этих данных заключается в том, что трансэндотелиальная проницаемость (P) определяется не гликокаликсом, а скорее всего, молекулярными комплексами, образующими эндотелиальные соединения (плотные контакты tight junctions).

Альбумин, клеточный кальций и проницаемость

Поскольку вторичные посредники и сигнальные пути стали важным направлением в биологии эндотелия, естественным было оценить влияние альбумина на внутриклеточный Ca^{++} и другие вторичные посредники, повышающие проницаемость. Удивительно, но удаление альбумина из перфузата сосудов приводит к увеличению внутриэндотелиального Ca^{++} , в то время как реперфузия перфузатом, содержащим альбумин, приводит к немедленному снижению внутриклеточного Ca^{++} . Это увеличение кальция было связано с увеличением эндотелиальной проницаемости, оцениваемой путем измерения проницаемости для воды (гидравлической проводимости - проницаемость для воды - hydraulic conductivity) [30]. Таким образом, теперь можно утверждать, что альбумин напрямую модулирует гомеостаз Ca^{++} и косвенно влияет на эндотелиальную проницаемость. Авторы пришли к выводу, что эти результаты не согласуются с моделью абсорбции альбумина на гликокаликсе, предложенной ранее в их более ранних публикациях [20]. Практически всегда увеличение цитоплазматического кальция эндотелия увеличивает проницаемость посредством сократительных процессов, которые открывают межклеточные соединения (плотные контакты tight junctions). Таким образом, невозможно разделить прямое действие альбумина на гликокаликс и его влияние на модуляцию изменений проницаемости межклеточных соединений, вызванных кальцием [31, 32].

Альбумин сам по себе имеет отрицательный заряд, что затрудняет прохождение в интерстиций. Альбумин также обладает многими неонкотическими свойствами, которые могут быть полезными и даже клиническими в ситуациях, при эндотелиальной дисфункции и повышенной эндотелиальной проницаемости [33]. Альбумин может снижать активность синтазы оксида азота [34], которая является основной причиной окислительного стресса при воспалении, что приводит к увеличению проницаемости межклеточных соединений (плотные контакты tight junctions). Он также обладает антиоксидантными свойствами благодаря своему остатку $cys34$, который представляет собой самый большой пул тиолов в сосудистой системе [35]. Альбумин оказывает иммуномодулирующее действие, включая связывание липополисахаридов [36] и предотвращение адгезии активированных полиморфноядерных лейкоцитов на поверхности эндотелия [37], которые являются факторами, известными как открытые соединения эндотелиальных клеток.

Гликокаликс *in vivo* и проницаемость у животных

Первые прямые доказательства резистентности гликокаликса *in vivo* к трансэндотелиальному потоку воды были получены Adamson et al [38], которые использовали проназу, протеазу широкого спектра действия, для переваривания эндотелиальной поверхности перфузируемых микрососудов лягушки с одновременным измерением проницаемости для воды (L_p - hydraulic conductivity - гидравлической проводимости). Деградацию гликокаликса оценивали путем количественного определения связывания катионизированного ферритина с эндотелиальной поверхностью. Проназа увеличивала L_p (проницаемость для воды) примерно в 2,5 раза и снижала связывание катионизированного ферритина на 50%. Однако проназа представляет собой смесь протеаз широкого спектра действия и, как ожидается, расщепляет белки межклеточных

соединений (плотные контакты tight junctions). Авторы провели электронно-микроскопическую оценку архитектуры межклеточных соединений (плотные контакты tight junctions) и не смогли выявить изменений в соединениях, соответствующих повышению L_p . Значительная деградация гликокаликса привела лишь к умеренному увеличению измеренной проницаемости, однако нельзя исключать влияние проназы на проходимость межклеточных соединений (плотные контакты tight junctions).

Huxley and Williams [39] сообщили, что деградация гликокаликса свинных коронарных артериол проназой или гепариназой удваивала коэффициент проницаемости (PS) для альбумина и лактальбумина. Однако их последующий анализ не смог продемонстрировать ожидаемые эффекты изменений проницаемости, вызванных ферментами, при подгонке под модель последовательно соединенных резисторов (гликокаликс, эндотелиальные клетки, стенка артериол). Вкратце, модель последовательного резистора, предложенная Huxley et al, была: $R_{total} = R_{glycocalyx} + R_{arterial}$ стенки. Согласно методам статьи Huxley et al, проницаемость (P) в необработанных сосудах будет определяться как $(P_{total})^{-1} = (P_{glycocalyx})^{-1} + (P_{wall})^{-1}$. Измеряя проницаемость необработанных и обработанных ферментом сосудов, можно было определить проницаемость гликокаликса. Используя полученные данные, авторы приходят к выводу, что «логические предсказания модели с последовательным резистором не смогли объяснить данные настоящего исследования». (Подробнее см. ссылку 38.) Авторы представили альтернативные объяснения, в том числе: (1) проназа влияла как на проницаемость межклеточного соединения (плотные контакты tight junctions), так и на гликокаликс, и (2) модель с использованием последовательных резисторов была ошибочной. К этим альтернативным объяснениям можно добавить, что **гликокаликс, возможно, не является основным компонентом барьера проницаемости.**

Это подводит нас к сути аргумента против того, чтобы гликокаликс был основным компонентом барьера проницаемости. Единственная часть гликокаликса, способная влиять на проницаемость, — это фракция, покрывающая отверстие межклеточного соединения. Это основано на следующем размышлении: основной путь через эндотелий для транспорта воды и растворенных веществ лежит через эндотелиальное соединение (плотные контакты tight junctions). Сопrotивление движению жидкости и растворенных веществ через щель межклеточного соединения создают покрывающий гликокаликс и белки соединения внутри щели, которые удерживают две соседние эндотелиальные клетки в тесном контакте друг с другом. Основываясь на детальном измерении размеров соединения и измеренных коэффициентах проницаемости, Weinbaum et al. [40] пришли к выводу, что гликокаликс над отверстием соединения должен отсутствовать или структурно отличаться от толстого слоя, обнаруженного над телом клетки, чтобы объяснить измеренные параметры транспорта.

Michel and Curry [3] провели количественный анализ доли площади межклеточного соединения в процентах от общей площади поверхности капилляров, которая составила 0,2–0,4%. Мы считаем, что исследования, оценивающие проникновение меченого белка или декстрана в гликокаликс через тело клетки [26, 27], не имеют отношения к трансэндотелиальной проницаемости.

В поддержку нашей гипотезы Curry and Adamson опубликовали обзор эндотелиального гликокаликса как барьера проницаемости и механосенсора [41]. В своём анализе зависимости толщины гликокаликса от барьерной функции с учётом как измеренных, так и смоделированных значений проницаемости для воды (L_p - hydraulic conductivity - гидравлической проводимости) авторы утверждают: «Таким образом, как утверждают Weinbaum и коллеги [40], измеренные значения снижения L_p (проницаемость для воды) связываются с толщиной поверхностного слоя относительно узкой полосы, близкой к 100–150 нм» и делают вывод, что «...по крайней мере часть структуры поверхностного слоя вблизи межклеточных соединений (плотные контакты tight

junctions), которые являются основными водными путями, отличается от таковой на большей части поверхности эндотелия».

Это означает, что гликокаликс, покрывающий щель межклеточного соединения, либо отсутствует, либо структурно и функционально сильно отличается от гликокаликса, покрывающего большую часть поверхности клетки (рис. 1). **Этот вывод также ставит под сомнение пересмотренный принцип Старлинга (Revised Starling Principle, RSP). RSP описывает молекулярный фильтр, который в области под гликокаликсом производит безбелковый фильтрат, что существенно ограничивает движение жидкости из ткани в плазму [42].** Физиологические данные, ставящие под сомнение пересмотренный принцип Старлинга (Revised Starling Principle), включают хорошо документированный процесс трансапиллярного восполнения [43] и тот факт, что онкотические свойства 20% альбумина действительно привлекают внесосудистую жидкость в сосуд [44,45,46].

Небольшая площадь межклеточного соединения (плотные контакты tight junctions) также имеет значение для исследований, изучающих сбрасывание гликокаликса. Область клетки вне межэндотелиальных соединений составляет до 99,6–99,8% от общей площади поверхности. Таким образом, в исследованиях, измеряющих сбрасывание биомаркеров гликокаликса в плазму [47], подавляющее большинство сбрасываемых биомаркеров должно происходить с поверхности эндотелиальных клеток вне межэндотелиальных соединений и, следовательно, вряд ли способствует изменению проницаемости. В прямом подтверждении этой идеи, Ince et al. продемонстрировали, что значительное увеличение биомаркеров гликокаликса в плазме не было связано с увеличением проницаемости сосудов. В модели нетравматического геморрагического шока наблюдалось увеличение гепарансульфата, синдекана-1 и гиалуроновой кислоты [48]. Однако, несмотря на использование ими четырех независимых анализов сосудистой проницаемости (флуоресцентные декстрановые маркеры распада плазмы; потеря альбумина с синим Эвансом; соотношение влажной/сухой массы тканей; и прижизненная микроскопия), они не обнаружили увеличения эндотелиальной проницаемости.

В последующем исследовании острая гемодилюция гидроксипроцерамидом, сбалансированным кристаллоидом или физиологическим раствором была связана с постепенным увеличением концентрации синдекана-1 в плазме [49]. В этих исследованиях не было измеримого увеличения сосудистой утечки альбумина или декстрана (500 кДа) по сравнению с контрольной группой. В совокупности эти два исследования, с использованием двух совершенно разных условий, предоставляют убедительные доказательства того, что **деградация гликокаликса не связана с изменениями сосудистой проницаемости**. Мы обнаружили только одно исследование на крысах, где последовательности событий (шок, повышенное слущивание продуктов гликокаликса, уменьшение толщины гликокаликса, повышенная капиллярная утечка) коррелировали согласованным образом [50]. Однако влияние геморрагического шока на проницаемость межклеточных соединений в этом исследовании не рассматривалось, поэтому путь, связанный с измеренным увеличением утечки альбумина, не мог быть определен.

Наконец, последние данные свидетельствуют о том, что продукты распада гликокаликса обладают биологической активностью при воспалительных состояниях. Yuan и его коллеги продемонстрировали, что продукты расщепления синдекана-3 и синдекана-4, генерируемые тромбином, увеличивают микрососудистую экстравазацию альбумина в лёгких мышей [51]. Хорошо известно, что фрагменты гепарансульфата связываются с молекулярными паттернами, ассоциированными с опасностью (danger-associated molecular patterns DAMP), усиливая воспаление [52]. Таким образом, любое исследование, индуцирующее деградацию гликокаликса, может генерировать биологически активные соединения, повышающие проницаемость межклеточных соединений.

Гликокаликс и проницаемость капилляров у человека

Имеются немногочисленные данные о том, что повреждение гликокаликса увеличивает проницаемость капилляров для макромолекул у человека. Для изучения этого вопроса использовались различные подходы, но каждый из них имеет ограничения в демонстрации причинно-следственной связи.

1. Опубликованы сотни исследований, в которых фрагменты компонентов гликокаликса, такие как синдекан-1 и гепарансульфат, измерялись в периферической крови, и их повышенная концентрация в плазме рассматривалась как свидетельство повреждения эндотелия [47]. Эти белки могут образовываться не только в сосудистом эндотелии, но и во многих других тканях [53]. Исследования их происхождения при появлении в высоких концентрациях в плазме после травм и хирургических вмешательств до сих пор не проводились. Концентрация этих фрагментов в плазме отражает общую картину повреждения и исходы, но связь между слущиванием гликокаликса и проницаемостью, по-видимому, слабая.

2. Структурные измерения гликокаликса могут быть продемонстрированы путем визуализации микроциркуляции, как правило, в подъязычной области [54]. Для этой цели коммерчески доступны портативные системы визуализации. Они измеряют смещение эритроцитов к центру капилляров и определяют зону исключения, называемую «perfused boundary region», зона куда не заходят эритроциты, которая представляет собой толщину гликокаликса. Мы сообщали, что большинство исследований диабета и все исследования крупных хирургических вмешательств показывают истончение слоя гликокаликса как свидетельство повреждения гликокаликса. Пятнадцать исследований измеряли как толщину гликокаликса с помощью микровизуализации, так и циркулирующие фрагменты гликокаликса в плазме, но только 9 из них (60%) показали корреляцию между этими двумя переменными [47]. Это ненамного лучше, чем случайность.

3. Функциональные исследования количественно оценили капиллярную утечку макромолекул и внутрисосудистой жидкости в условиях, когда предполагается или известно, что гликокаликс поврежден. Если гликокаликс функционирует как барьер проницаемости, то можно было бы ожидать, что внутрисосудистый период полувыведения экзогенного альбумина, при инфузии 20% альбумина, будет сокращен в результате хирургического вмешательства и воспаления. Однако у послеоперационных пациентов и пациентов с ожогами с умеренно выраженным воспалением (уровень С-реактивного белка в плазме 60–80 мг/л), а также у пациентов, перенесших операцию с небольшим кровотечением, период полувыведения экзогенного альбумина был таким же, как и у здоровых добровольцев [55]. У пациентов с ожогами, которым вводили 20% альбумин, даже наблюдалась нормальная капиллярная утечка альбумина и жидкости, несмотря на значительное повышение, вплоть до 100-кратного, уровня синдекана-1 в плазме [56].

Исследования, обеспечивающие избыток альбумина, затруднены в связи с тем, что повышение уровня альбумина в плазме блокирует капиллярную утечку, что было предложено для животных [57]. Margaron and Soni, используя изменения гемоглобина, показали, что 79% массы введенного альбумина оставалось в крови через 4 часа у добровольцев, в то время как соответствующее количество у пациентов с сепсисом составляло 69% [44]. Однако удвоение концентрации альбумина в плазме у пациентов с гипоальбуминемией и септическим шоком не изменило скорость капиллярной утечки радиоактивно меченого альбумина, которая оставалась нормальной и составляла 6,5% от общего объема плазмы в час [58].

Использование альбумина в качестве биомаркера капиллярной утечки подвержено ошибкам в сложных клинических ситуациях [55], но большое количество данных подтверждает, что как продукты распада гликокаликса [59], так и капиллярная утечка альбумина и жидкости [60, 61] увеличиваются у пациентов с сепсисом. Fleck et al. даже сообщили о четырехкратном увеличении

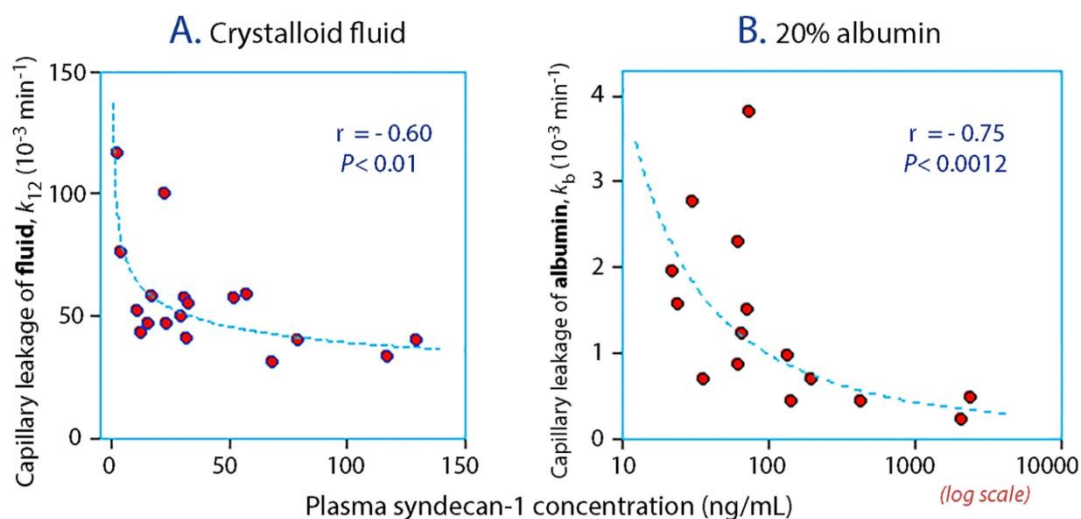
скорости капиллярной утечки у пациентов с септическим шоком [62]. Однако все еще трудно определить роль гликокаликса в этом процессе, поскольку <1% гликокаликса покрывает эндотелиальные соединения, через которые, вероятно, проходит альбумин. Альтернативной возможностью является расщепление других белков, специфически расположенных в этих соединениях [63].

Капиллярная утечка альбумина во время обширных хирургических вмешательств может быть как усиленной [64], так и нормальной [65], однако измерения, проведенные после операции, в основном показывают нормальные значения [66,67,68]. Альбуминурия возникает в течение 2–3 часов после операции [69], что свидетельствует о повышенной проницаемости клубочков; однако неясно, связано ли это с потерей гликокаликса. Но, хроническая альбуминурия у крыс сочетается с потерей гликокаликса [70].

В трёх исследованиях с использованием объёмно-кинетического анализа была количественно оценена капиллярная утечка альбумина и/или внутрисосудистой жидкости в зависимости от концентрации синдекана-1 в плазме и/или концентрации гепарансульфата в организме человека. Все три исследования опровергают утверждение о том, что капиллярная утечка увеличивается при повышении уровня продуктов расщепления гликокаликса в плазме. Они предполагают, что корреляция между капиллярной утечкой и продуктами распада гликокаликса обратная, тогда как если расщепление увеличивает проницаемость ожидается положительная корреляция. Первые два исследования включали инфузию раствора Рингера у пожилых мужчин [71] (рис. 2А) и у пациентов с воспалением, вызванным холециститом и аппендицитом [72].

В третьем исследовании пациентам с ожогами, у которых наблюдалось резкое повышение концентрации синдекана-1 и гепарансульфата в плазме крови, вводили 20% раствор альбумина [56] (рис. 2В). Причина обратной корреляции неясна. Предполагается, что более высокие концентрации фрагментов гликокаликса связаны с более интенсивным высвобождением воспалительных биомаркеров, что повышает онкотическое давление [73]. Нельзя исключить фармакологический эффект выделяющихся веществ, хотя другие исследования предполагают, что эти фрагменты, скорее, увеличивают проницаемость капилляров [51, 52].

Fig. 2



Inverse relationship between the plasma syndecan-1 concentration and the rate constant for capillary leakage of **A** infused fluid when 1.5 L of crystalloid solution was administered to males with a mean age of 72 years, and **B** albumin when 3 mL/kg of 20% albumin was infused in post-burn patients. Each point represents one infusion experiment. The kinetic constants (k_{12} and k_b) were generated by volume kinetic analysis. Subplot **A** is derived from Reference [71], and subplot **B** was created based on data published in Reference [56]. Regressions were based on square-root-transformed plasma syndecan-1 concentrations measured (by the same laboratory) just before the infusions were initiated. Note the logarithmic scale in subplot **B**

Подпись под рисунком

Обратная зависимость между концентрацией синдекана-1 в плазме и константой скорости капиллярной утечки инфузионной жидкости **A** при введении 1,5 л кристаллоидного раствора мужчинам со средним возрастом 72 года и альбумина **B** при введении 3 мл/кг 20% альбумина пациентам с ожогами. Каждая точка представляет один эксперимент с инфузией. Кинетические константы (k_{12} и k_b) были получены с помощью объемного кинетического анализа. Подучасток **A** получен из работы [71], а подучасток **B** – на основе данных, опубликованных в работе [56]. Регрессии были основаны на преобразованных в квадратный корень значениях концентрации синдекана-1 в плазме, измеренных (в той же лаборатории) непосредственно перед началом инфузии. Обратите внимание на логарифмическую шкалу подучастка **B**.

Заключение

Таким образом, мы обобщили результаты доклинических исследований, которые легли в основу современного представления о гликокаликсном слое как барьере проницаемости. В этом отношении нам сложно разграничить роль гликокаликса и эндотелиальных соединений. Выброс фрагментов гликокаликса в плазму отражает характер повреждения и его исход, но доказательства их роли в проницаемости капилляров у человека слабы.

Abbreviations (сокращения)

AJ: Adherens junction межэндотелиальные соединения

Lp : Hydraulic conductivity проницаемость для воды

P : Transendothelial permeability coefficient Коэффициент трансэндотелиальной проницаемости

PV1: Plasmalemmal vesicle-associated protein-1 (a caveolae diaphragm protein)

References

1. Lampugnani MG, Dejana E, Giampietro C. Vascular endothelial (VE)-cadherin, endothelial adherens junctions and vascular disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10:a029322. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029322>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

2. Jones JH, Minshall RD. Endothelial transcytosis in acute lung injury: emerging mechanisms and therapeutic approaches. Front Physiol. 2022;13:828093. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.828093>.

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

3. Michel CC, Curry FR. Microvascular permeability. Physiol Rev. 1999;79(3):703–61. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.3.703>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

4. Michel CC. Starling: the formulation of his hypothesis of microvascular fluid exchange and its significance after 100 years. Exp Physiol. 1997;82:1–30.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

5. Clough G. Relationship between microvascular permeability and ultrastructure. Prog Biophys Mol Biol. 1991;55(1):47–69. [https://doi.org/10.1016/0079-6107\(91\)90011-g](https://doi.org/10.1016/0079-6107(91)90011-g).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

6. Clough G, Michel CC. The role of vesicles in the transport of ferritin through frog endothelium. *J Physiol.* 1981;315:127–42. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1981.sp013737>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

7. Jones JH, Friedrich E, Hong Z, Minshall RD, Malik AB. PVI in caveolae controls of lung endothelial permeability. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;63(4):531–9. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-01020C>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

8. Rostgaard J, Qvortrup L. Electron microscopic demonstration of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. *Microvasc Res.* 1997;53:1–13. <https://doi.org/10.1006/mvre.1996.1987>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

9. Luft JH. Fine structure of capillary and endocapillary layer revealed by ruthenium. *Fed Proc.* 1966;25:1773–83.

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

10. Okada H, Takemura G, Suzuki K, Oda K, Takada C, Hotta Y, Miyazaki N, Tsujimoto A, Muraki I, Ando Y, Zaikokuji R, Matsumoto A, Kitagaki H, Tamaoki Y, Usui T, Doi T, Yoshida T, Yoshida S, Ushikoshi H, Toyoda I, Ogura S. Three-dimensional ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx under normal and experimental endotoxemic conditions. *Crit Care.* 2017;2017(21):261.

[Article](#) [Google Scholar](#)

11. Levick JR, Smaje LH. An analysis of permeability of a fenestra. *Microvasc Res.* 1987;33:233–56.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

12. Gamble J. Fluid flux across the microvascular endothelium. In: Kox W, Bihari D, editors. *Shock and the adult respiratory distress syndrome*. London: Springer; 1988.

[Google Scholar](#)

13. Van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx prevents against myocardial edema. *Circ Res.* 2003;92:592–4. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000065917.53950.75>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

14. Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, Gandjeva A, Perez MJ, Barthel L, Zemans RL, Bowman JC, Koyanagi DE, Yunt ZX, Smith LP, Cheng SS, Overdier KH, Thompson KR, Geraci MW, Douglas IS, Pearse DB, Tudor RM. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med.* 2012;18:1217–23.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

15. Lipowsky HH. Role of the glycocalyx as a barrier to leukocyte-endothelium adhesion. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1097:51–68.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

16. Gautam N, Olofsson AM, Herwald H, Iversen LF, Lundgren-Akerlund E, Hedqvist P, Arfors KE, Flogdaard H, Lindbom L. Heparin-binding protein (HBP/CAP37): a missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability. *Nat Med.* 2001;7:1123–7.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

17. Pries AR, Secomb TW, Jacobs H, Sperandio M, Osterloh K, Gaehtgens P. Microvascular blood flow resistance: role of the endothelial surface layer. *Am J Physiol.* 1997;273(5):H2272-2279. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.273.5.H2272>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

18. Curry FE, Michel CC. A fiber matrix model of capillary permeability. *Microvasc Res.* 1980;20:96-9. [https://doi.org/10.1016/0026-2862\(80\)90024-2](https://doi.org/10.1016/0026-2862(80)90024-2).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

19. Adamson RH, Clough G. Plasma proteins modify the endothelial cell glycocalyx of frog mesenteric microvessels. *J Physiol.* 1992;445:473-86. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp018934>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

20. Huxley VH, Curry FE. Albumin modulation of capillary permeability: test of an adsorption mechanism. *Am J Physiol.* 1985;248(2Pt2):H264-273. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1985.248.2.H264>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

21. Michel CC, Phillips ME. The effects of Ficoll 70 on bovine serum albumin on the permeability of individually perfused frog mesenteric capillaries. *J Physiol.* 1979;291:39P.

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

22. Mason JC, Curry FE, Michel CC. The effects of proteins upon the filtration coefficient of individually perfused frog mesenteric capillaries. *Microvasc Res.* 1977;13(2):185-202. [https://doi.org/10.1016/0026-2862\(77\)90084-x](https://doi.org/10.1016/0026-2862(77)90084-x).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

23. Michel CC, Phillips ME. The effects of bovine serum albumin and a form of cationized ferritin upon the molecular selectivity of the walls of single frog capillaries. *Microvasc Res.* 1985;29(2):190-203. [https://doi.org/10.1016/0026-2862\(85\)90016-0](https://doi.org/10.1016/0026-2862(85)90016-0).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

24. McVerry BJ, Garcia JG. Endothelial cell barrier regulation by sphingosine-1-phosphate. *J Cell Biochem.* 2004;92:1075-85. <https://doi.org/10.1002/jcb.20088>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

25. Zhang L, Zeng M, Fan J, Tarbell JM, Curry FR, Fu BM. Sphingosine-1-phosphate maintains normal vascular permeability by preserving endothelial surface glycocalyx in intact microvessels. *Microcirculation.* 2016;23:301-10.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

26. Vink H, Duling BR. Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes and leukocytes with mammalian capillaries. *Circ Res.* 1996;79(3):581-9. <https://doi.org/10.1161/01.res.79.3.581>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

27. Vink H, Duling BR. Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(1):H285-289. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.1.H285>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

28. Michel CC. Transport of macromolecules through the microvascular walls. *Cardiovasc Res*. 1996;32:644–53.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

29. Gao L, Lipowsky HH. Composition of the endothelial glycocalyx and its relation to its thickness and diffusion of small solutes. *Microvasc Res*. 2010;80:394–401. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2010.06.005>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

30. He P, Curry FE. Albumin modulation of capillary permeability: role of endothelial cell $[Ca^{2+}]$. *Am J Physiol*. 1993;265(1pt2):H74–82. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.265.1.H74>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

31. Dalal PJ, Muller WA, Sullivan DP. Endothelial cell calcium signaling during barrier function and inflammation. *Am J Pathol*. 2020;190(3):535–42. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.11.004>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

32. Komarova YA, Kruse K, Mehta D, Malik AB. Protein interactions at endothelial junctions and signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Circ Res*. 2017;120:179–206.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

33. Ferrer R, Mateu X, Maseda E, Yébenes JC, Aldecoa C, De Haro C, Ruiz-Rodríguez JC, Garnacho-Montero J. Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients. *Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients*. *Exp Rev Clin Pharm*. 2018;11:125–37.

[Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

34. Kremer H, Baron-Menguy C, Tesse A, Gallois Y, Mercat A, Henrion D, Andriantsitohaina R, Asfar P, Meziani F. Human serum albumin improves endothelial dysfunction and survival during experimental endotoxemia: concentration-dependent properties. *Crit Care Med*. 2011;39:1414–20.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

35. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett*. 2008;582:1783–7.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

36. Jürgens G, Müller M, Garidel P, Koch MH, Nakakubo H, Blume A, Brandenburg K. Investigation into the interaction of recombinant human serum albumin with Re-lipopolysaccharide and lipid A. *J Endotoxin Res*. 2002;8:115–26.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

37. Lang JD Jr, Figueroa M, Chumley P, Aslan M, Hurt J, Tarpey MM, Alvarez B, Radi R, Freeman BA. Albumin and hydroxyethyl starch modulate oxidative inflammatory injury to vascular endothelium. *Anesthesiology*. 2004;100:51–8.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

38. Adamson RH. Permeability of frog mesenteric capillaries after partial pronase digestion of the endothelial glycocalyx. *J Physiol*. 1990;428:1–13.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

39. Huxley VH, Williams DA. Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: evidence from enzyme treatment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(4):H1177-1185. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1177>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

40. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Ann Rev Biomed Eng*. 2007;9:121–67.

[Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

41. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and a mechanosensory. *Ann Biomed Eng*. 2012;40:828–39. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0429-8>.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

42. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010;87:198–210.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

43. Dull RO, Hahn RG. Transcapillary refill: the physiology underlying fluid reabsorption. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021;90:e31–9.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

44. Margaron MP, Soni NC. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anesth*. 2004;92:821–6.

[Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

45. Zdolsek M, Hahn RG, Sjöberg F, Zdolsek J. Plasma volume expansion and capillary leakage of 20% albumin in burned patients and volunteers. *Crit Care*. 2020;24:191.

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

46. Zdolsek M, Hahn RG. Kinetics of 5% and 20% albumin: A controlled crossover trial in volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022;66:847–58.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

47. Patel V, Dull RO, Hahn RG. Human glycocalyx shedding: systematic review and critical appraisal. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65:590–606.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

48. Guerci P, Ergin B, Uz Z, Ince Y, Westphal M, Heger M, Ince C. Glycocalyx degradation is independent of vascular barrier permeability increase in non-traumatic hemorrhagic shock in rats. *Anesth Analg*. 2018;129:598–607. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003918>.

[Article CAS Google Scholar](#)

49. Ergin B, Guerci P, Uz Z, Westphal M, Ince Y, HiltyM IC. Hemodilution causes glycocalyx shedding without affecting vascular endothelial barrier permeability in rats. *J Clin Transl Res.* 2020;5:243–52.

[CAS PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

50. Torres Filho IP, Torres LN, Salgado C, Dubick MA. Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rates after different resuscitation fluids. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310:H1468-78.

[Article PubMed Google Scholar](#)

51. Jannaway M, Yang X, Meegan JE, Coleman DC, Yuan SY. Thrombin-cleaved syndecan-3/-4 ectodomain fragments mediate endothelial barrier dysfunction. *PLoS ONE.* 2019;14:e0214737.

[Article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

52. Villalba N, Baby S, Yuan SY. The endothelial glycocalyx as a double-edged sword in microvascular homeostasis and pathogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;14(9):711003.

[Article Google Scholar](#)

53. The Human Protein Atlas, sdc-1 and heparan sulfate. <http://proteinatlas.org>. Assessed May 13 2022.
54. Lee DH, Dane MJ, van den Berg BM, Boels MG, van Teeffelen JW, de Mutsert R, den Heijer M, Rosendaal FR, van der Vlag J, van Zonneveld AJ, Vink H, Rabelink TJ, NEO study group. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. *PLoS ONE.* 2014;9:e96477.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

55. Zdolsek M, Wuethrich PY, Gunnström M, Zdolsek JH, Hasselgren E, Beilstein CM, Engel D, Hahn RG. Plasma disappearance rate of albumin when infused as a 20% solution. *Crit Care.* 2022;26:104. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03979-1>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

56. Hahn RG, Zdolsek M, Krizhanovskii C, Ntika S, Zdolsek J. Elevated plasma concentrations of syndecan-1 do not correlate with the capillary leakage of 20% albumin. *Anesth Analg.* 2021;132:856–65.

[Article CAS PubMed Google Scholar](#)

57. Aldecoa C, Llau JV, 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. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00697-1>.

[Article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

58. Margaron MP, Soni NC. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol.* 2002;92:2139–45.

[Article CAS PubMed Google Scholar](#)

59. Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, Burke RC, Han X, Zhang F, McMurtry SA, Colbert JF, Lindsell CJ, Angus DC, Kellum JA, Yealy DM, Linhardt RJ, Shapiro NI, Schmidt EP. Intravenous fluid

resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care*. 2019;23:259.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

60. Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:361–70.

[Article CAS PubMed Google Scholar](#)

61. Chandra J, Armengol de la Hoz MA, Lee G, Lee A, Thorat P, Elbers P, Lee HC, Munger JS, Celi LA, Kaufman DA. A novel Vascular Leak Index identifies sepsis patients with a higher risk for in-hospital death and fluid accumulation. *Crit Care*. 2022;26:103.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

62. Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, Trotter J, Ledingham IM, Calman KC. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet*. 1985;325:781–4.

[Article Google Scholar](#)

63. Bannerman DD, Sathyamoorthy M, Goldblum SE. Bacterial lipopolysaccharide disrupts endothelial monolayer integrity and survival signaling events through caspase cleavage of adherens junction proteins. *J Biol Chem*. 1998;273:35371–80.

[Article CAS PubMed Google Scholar](#)

64. Komáromi A, Esteborg U, Hammarqvist F, Rooyackers O, Wernerman J, Norberg Å. Simultaneous assessment of the synthesis rate and transcapillary escape rate of albumin in inflammation and surgery. *Crit Care*. 2016;20:370.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

65. Norberg Å, Rooyackers O, Segersvärd R, Wernerman J. Leakage of albumin in major abdominal surgery. *Crit Care*. 2016;20:113.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

66. Norberg Å, Rooyackers O, Segersvärd R, Wernerman J. Albumin kinetics in patients undergoing major abdominal surgery. *PlosOne*. 2015;10: e0136371.

[Article Google Scholar](#)

67. Karanko MS, Laaksonen VO, Meretoja OA. Effects of concentrated albumin treatment after aortocoronary bypass surgery. *Crit Care Med*. 1987;15:737–42.

[Article CAS PubMed Google Scholar](#)

68. Statkevicius S, Bonnevier J, Fisher J, Bark BP, Larsson E, Öberg CM, Kannisto P, Tingstedt B, Bentzer P. Albumin infusion rate and plasma volume expansion: a randomized clinical trial in postoperative patients after major surgery. *Crit Care*. 2019;23:191.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

69. Gosling P, Shearman CP, Gwynn BR, Simms MH, Bainbridge ET. Microproteinuria: response to operation. *Br Med J*. 1988;96:338–9.

[Article Google Scholar](#)

70. Salmon AH, Ferguson JK, Burford JL, Gevorgyan H, Nakano D, Harper SJ, Bates DO, Peti-Peterdi J. Loss of the endothelial glycocalyx links albuminuria and vascular dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1339–50.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

71. Hahn RG. Renal water conservation and the volume kinetics of fluid-induced diuresis; a retrospective analysis of two cohorts of elderly men. *Clin Exp Pharm Physiol.* 2021;48:310–7.

[Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

72. Li Y, Yi S, Zhu Y, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer's lactate solution in acute inflammatory disease. *Br J Anaesth.* 2018;121:574–80.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

73. Michelis R, Sela S, Zeitun T, Geron R, Kristal B. Unexpected normal colloid osmotic pressure in clinical states with low serum albumin. *PLoS ONE.* 2016;11:e0159839.

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)