



Обзорная статья / Review article

## Сулодексид как средство защиты эндотелия и подавления тромбоза при COVID-19

А.М. Мелькумянц<sup>1,3✉</sup>, artmelk@gmail.com, Л.И. Бурячковская<sup>1</sup>, Н.В. Ломакин<sup>2</sup>, О.А. Антонова<sup>1</sup>, В.В. Ермишкин<sup>1</sup>, Ю.В. Доценко<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а<sup>2</sup> Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15<sup>3</sup> Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет); 141701, Россия, Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9

### Резюме

В статье приведен обзор работ, описывающих механизмы развития патологического процесса у больных, пораженных коронавирусом SARS-CoV-2. Проанализированы работы, показывающие, что основным фактором в развитии коронавирусной инфекции COVID-19 является повреждение эндотелия и эндотелиального гликокаликса. Именно вызываемое вирусом воспаление эндотелия приводит к нарушению функционирования сосудистой системы и к развитию коагулопатии. Методом сканирующей электронной микроскопии и поточной цитофлуориметрии мы показали, что у больных COVID-19 (средняя тяжесть поражения, КТ2) выявляется значительная десквамация эндотелиоцитов (концентрация циркулирующих в крови клеток эндотелия составляет 300–400 клеток в миллилитре при норме не выше 10 клеток в миллилитре). Такая десквамация должна обуславливать обнажение провоспалительной и тромбогенной субэндотелиальной поверхности, что, как следствие, приводит к развитию тромботических нарушений системы кровообращения. Таким образом, естественно пытаться противодействовать развитию болезни, защищая от повреждения эндотелиальный гликокаликс. Весьма перспективным в этом отношении представляется препарат сулодексид, представляющий собой получаемую из слизистой оболочки тонкой кишки свиней смесь быстрой фракции гепарина (80%) и элемента гликокаликса дерматан сульфата (20%). Этот препарат способен значительно уменьшать воспалительный процесс, защищать от повреждения гликокаликс и эндотелий, уменьшая, таким образом, степень тромбообразования у больных коронавирусной инфекцией COVID-19, что облегчает течение болезни и способствует улучшению ее исхода. Приведенные в обзоре экспериментальные данные, хотя и получены на недостаточном большом количестве больных, позволяют считать сулодексид перспективным средством, обеспечивающим защиту эндотелия и подавление тромбоза при COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, сулодексид, эндотелий, гликокаликс, воспаление, коагулопатия

**Благодарности:** обзор написан при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-015-00213).

**Для цитирования:** Мелькумянц А.М., Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В., Доценко Ю.В. Сулодексид как средство защиты эндотелия и подавления тромбоза при COVID-19. *Атеротромбоз*. 2021;11(2):6–17. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-6-17>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Sulodexide as pharmacotherapy for protection of endothelium and suppression of thrombosis in COVID-19

Arthur M. Melkumyants<sup>1,3✉</sup>, artmelk@gmail.com, Liudmila I. Buryachkovskaya<sup>1</sup>, Nikita V. Lomakin<sup>2</sup>, Olga A. Antonova<sup>1</sup>, Vladimir V. Ermishkin<sup>1</sup>, Yulia V. Dotsenko<sup>1</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia<sup>2</sup> Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation; 15, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia<sup>3</sup> Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 9, Institutsky Lane, Dolgoprudny, 141701, Russia

### Abstract

The article presents an overview of publications describing the mechanisms of the development of the pathological process in patients infected with SARS-CoV-2 coronavirus. The authors analysed publications showing that damage to the endothelium and endothelial glycoalkalix is the main factor influencing the development of coronavirus COVID-19 infection. It is the endothelium inflammation caused by a virus that leads to the dysfunction of the vascular system and the development of coagulopathy. Using scanning electron microscopy and flow cytometry, we showed that patients with COVID-19 of moderate severity (CT2) had significant desquamation of endothelial

cells (concentration of circulating endothelial cells (CEC) in blood is 300-400 cells/ml whereas the normal range is no more than 10 cells/ml). Such desquamation should cause exposure of the pro-inflammatory and thrombogenic subendothelial matrix, which, as a result, leads to the development of thrombotic disorders of the circulatory system. Therefore, it is only natural to try to counteract disease progression by protecting the endothelial glycocalyx from damage. Sulodexide, a mixture of fast-moving heparin fraction (80%) and the glycocalyx element dermatan sulfate (20%) obtained from the mucous membrane of the small intestine of pigs, is very promising in this regard. This drug can significantly reduce the inflammatory process, protect the glycocalyx and endothelium from damage, resulting in lowering the degree of thrombus formation in patients with coronavirus COVID-19 infection, which relieves the course of the disease and improves its outcome. The experimental data presented in the review, although obtained in not large enough population of patients, allow us to consider sulodexide a promising drug that protects the endothelium and suppresses thrombosis in COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, sulodexide, endothelium, glycocalyx, inflammation, coagulopathy

**Acknowledgements:** The article is published with the support of Russian Foundation for Basic Research (Grant 19-015-00213).

**For citation:** Melkumyants A.M., Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Antonova O.A., Ermiskin V.V., Dotsenko Yu.V. Sulodexide as pharmacotherapy for protection of endothelium and suppression of thrombosis in COVID-19. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2): 6–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-6-17>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. мир поразила новая коронавирусная инфекция COVID-19, приведшая к колоссальным жертвам и продолжающаяся до сих пор (пандемия объявлена ВОЗ 11 марта 2020 г.). Эта ранее неизвестная болезнь обращала на себя внимание главным образом тем, что на фоне в основном асимптомного или малосимптомного течения, характерного для множества вирусных инфекций, у 10–15% пациентов (преимущественно старшей возрастной группы) развивалась тяжелая пневмония, характеризовавшаяся высокой температурой тела, сильным сухим кашлем, одышкой и затрудненным дыханием [1, 2]. Все это приводило к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [2, 3] и часто заканчивалось летальным исходом (к концу осени 2021 г. в мире от этой инфекции умерли более 5 млн человек).

Однако даже у перенесших болезнь в легкой форме часто наблюдаются серьезные последствия, проявляющиеся в виде поражения различных систем организма (постковид, или лонг-ковид). К сожалению, нужно констатировать, что до сегодняшнего дня патогенетических средств лечения этой инфекции не создано, и

она продолжает собирать свою обильную скорбную жатву.

То, что первым проявлением болезни является пневмония, вполне естественно, т. к. вызывающий заболевание одноцепочечный РНК-вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [1], попадая в нижние отделы легких, связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента АПФ2, так же как и его предшественник, вирус SARS-CoV-1 [4], вызвавший в 2002–2003 гг. эпидемию атипичной пневмонии. Этот рецептор обильно экспрессирован на мембранах альвеоцитов, так что вирус, повреждая терминальные бронхиолы и альвеолы, разрушает механизм внешнего дыхания: альвеолы заполняются жидкостью, в них формируются гиалиновые мембраны, происходит выраженное тромбообразование в легочных микрососудах. Все эти процессы приводят к практическому прекращению газообмена в легких, что в большинстве случаев ведет к мучительной смерти от гипоксии.

Однако по мере накопления клинического опыта стало понятно, что болезнь характеризуется не только поражением легких, но и тяжелыми нарушениями в работе других органов [5, 6].

Страдает сердечно-сосудистая система, нарушения в функционировании которой проявляются в виде острых инфарктов миокарда, инсультов, миокардитов, перикардитов и жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма [7, 8]. Повреждаются органы желудочно-кишечного тракта [9], система выделения [10, 11], печень [12]. Наблюдаются выраженные поражения нервной системы [13–15]. Можно говорить, что вирус повреждает практически все органы.

Механизм такого распространения инфекции представляется довольно ясным. Вирус, нарушая целостность альвеолярно-капиллярной мембраны, попадает в легочное сосудистое русло и распространяется током крови по организму, вовлекая в воспалительный процесс практически все органы и ткани, поскольку рецепторы к АПФ представлены во всех органах и очень обильно – на эндотелиоцитах всех сосудов. Разрушая сосудистый эндотелий, вирус провоцирует воспаление, стимулирует развитие т. н. «цитокинового шторма», также повреждающего эндотелий сосудов и усиливающего воспалительную реакцию. Это поражение эндотелия приводит к нарушениям в системе гемостаза, коагулопатии, развитию системного васкулита и к образованию тромбов, нарушающих нормальное кровоснабжение органов и приводящих в конечном итоге к развитию полиорганной недостаточности [16–18]. Таким образом, если первоначально все внимание клиницистов и исследователей было сосредоточено на нарушениях функции дыхания, состояния легких и сосудов малого круга, то уже к апрелю 2020 г. стало понятно, что особое внимание при попытках лечения этой патологии следует уделить нарушениям системы крови и кровообращения. Сложилось мнение, что в основе патологического процесса лежат развивающиеся коагулопатия и васкулит, или более конкретно – эндотелиит [17]. Некоторые исследователи полагают, что для тяжелых случаев COVID-19 характерна

клиническая картина диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [19].

К настоящему времени единственным средством, позволяющим эффективно противодействовать коронавирусной инфекции, является профилактическая вакцинация, которая, к сожалению, в нашей стране (и не только в ней) идет довольно медленно из-за серьезного сопротивления, оказываемого частью населения. Кроме того, нужно заметить, что вакцинация является не средством лечения, а способом предупреждения заболевания или облегчения его течения. Попытки же в кратчайшие сроки создать (или выявить среди уже существующих) противовирусное средство, которое препятствовало бы повреждающему действию или способности к репликации вируса SARS-CoV-2 и могло бы служить лечебным средством, пока не увенчались успехом.

### **ЭНДОТЕЛИЙ И COVID-19**

О справедливости чрезвычайно значимой роли повреждения эндотелия в развитии COVID-19 первоначально свидетельствовали в основном данные патологоанатомических исследований [20]. Однако в дальнейшем на себя обратило особое внимание необычайно высокое содержание циркулирующих в периферической крови эндотелиоцитов (ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки) [21, 22]. То, что количество ЦЭК увеличивается при вирусных заболеваниях (и особенно при сепсисе) было показано во многих работах [22]. Исследования концентрации ЦЭК у больных COVID-19 также показали значительное увеличение этого показателя: от 1–15 кл/мл крови у здоровых испытуемых до в среднем 40–50 кл/мл у больных, находящихся на излечении в стационаре [21, 23].

Отметим, что концентрация ЦЭК (средние значения) была значительно больше у больных, находящихся в реанимации, чем у больных, получавших лечение в линейных отделениях [23]. Кроме того, обращает на себя внимание весьма

значительный разброс уровней ЦЭК от индивидуума к индивидууму. Так, среди больных вне реанимации выделяются две большие группы: одна, наиболее многочисленная, имеет очень низкую концентрацию ЦЭК (меньше 20 кл/мл) и другая, концентрация ЦЭК в которой составляет 200–300 кл/мл (удивительно, но у больных, находящихся в реанимации, такие цифры не встречаются [23]).

Данные, полученные нами при исследовании методом сканирующей электронной микроскопии и методом поточной цитофлуориметрии крови, взятой из кубитальной вены больных COVID-19, значительно отличаются от приведенных выше результатов [24]. Наши средние результаты, характеризующие уровень ЦЭК, составляли 300–400 кл/мл, что соответствует максимальным величинам, полученным другими авторами у отдельных пациентов [21–23]. Заметим, что больные, включенные в наше исследование, не относились к категории тяжелых или критических, но тем не менее у них наблюдалась столь высокая степень десквамации эндотелия. По всей видимости, различия величин концентрации ЦЭК связаны с особенностями методов, использовавшихся в разных работах (анализ особенностей этих методов и оценка достоверности полученных с их помощью результатов даны в работах Л.И. Бурячковой и др., а также А. Melkumyants et al. [24, 25]).

Наши результаты позволяют сделать вывод о том, что повреждение и десквамация эндотелия, вызываемые вирусом SARS-CoV-2, приводят к весьма значительной денудации сосудов, что неизбежно должно вызывать как нарушение нормального функционирования сосудистой системы, так и сдвиг параметров крови, приводящий к интенсивному внутрисосудистому тромбообразованию.

Из сказанного выше следует, что основным фактором, «разрешающим» вирусу осуществлять свою деятельность по повреждению

органов, является повреждение эндотелия. Соответственно, искать патогенетическую терапию следует не только среди средств, способных непосредственно уничтожать вирус или подавлять его репликацию, но и среди средств, защищающих сосудистый эндотелий.

Если до 1980 г. считали, что монослой клеток эндотелия выполняет только две функции – барьерную, предотвращая проникновение форменных элементов крови в сосудистую стенку, и антитромбогенную, препятствующую внутрисосудистому свертыванию крови, то после классической работы R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki [26] представления о роли эндотелия в функционировании сосудистой системы значительно расширились. Выяснилось, что этот монослой клеток, покрывающий все поверхности, контактирующие с кровью, выполняет важнейшие функции не только в регуляции сосудистого тонуса и деятельности системы гемостаза, но и при осуществлении иммунных реакций [27]. Это связано с тем, что эндотелиоциты являются объектом инфицирования со стороны большинства вирусов, а повреждение эндотелия и десквамация эндотелиальных клеток характерны для многих критических состояний, в частности для тяжелых инфекций и сепсиса, вызываемых вирусами [28], включающих активную иммунную защиту и сопровождающихся цитокиновым штормом. К таким состояниям относится и COVID-19 [16, 29].

Особая роль эндотелия в распространении новой коронавирусной инфекции обусловлена тем, что рецептор АПФ2, с которым связывается вирус SARS-CoV-2, экспрессируется на эндотелиоцитах практически всех органов. Высокая экспрессия рецептора АПФ2 выявлена на альвеолярных эпителиальных клетках легких и эпителиальных клетках тонкого кишечника, на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов всех органов, в базальном эпидермальном слое кожи и в слизистой оболочке полости рта и носа.

В результате складывается ясная картина распространения инфекции в организме человека. Коронавирус, проникая через дыхательные пути в альвеолы, вызывает их поражение, нарушает целостность альвеолярно-капиллярного барьера, попадает в сосудистое русло малого круга и разносится током крови по всему организму, прикрепляясь к эндотелиоцитам всех органов и проникая в эти клетки. Реплицируясь в эндотелиоцитах, коронавирус убивает «прюитившую его» эндотелиальную клетку, эндотелиоциты отделяются от стенки сосуда, оголяя тромбогенную и провоспалительную субэндотелиальную поверхность, что, в свою очередь, приводит к развитию коагулопатии, периваскулярному воспалению, отеку тканей и прокоагулянтному состоянию. Из этих соображений следует, что нужно пытаться искать фармакологические или иные воздействия, способные в той или иной степени защитить эндотелий от повреждающего действия вируса.

### **РОЛЬ ГЛИКОКАЛИКСА В ЗАЩИТЕ ЭНДОТЕЛИЯ**

Хотя в большинстве статей, посвященных структуре сосудистой стенки и функции ее различных слоев, можно найти утверждение о том, что именно монослой эндотелиоцитов является «границей» между кровью и сосудистой стенкой, это утверждение не совсем верно. Дело в том, что у эндотелия есть свой защитный слой, производимый самим эндотелием внеклеточный матрикс, – гликокаликс (ГК). Это слой макромолекул, состоящий из протеогликанов, гликозаминогликанов, гликопротеинов и гликолипидов [30]. Он покрывает люминальную (обращенную в просвет сосуда) поверхность эндотелиальных клеток [31], и именно ГК в комбинации с эндотелием обеспечивают гомеостаз сосудистой сети, поскольку они регулируют проницаемость и тонус сосудов, предотвращают возникновение микрососудистого тромбоза и подавляют адгезию лейкоцитов и

тромбоцитов. Неповрежденное состояние гликокаликса играет важнейшую роль в нормальном функционировании кровеносных сосудов. Именно повреждение гликокаликса является первым шагом, приводящим в конечном итоге к дисфункции эндотелия.

Гликокаликс представляет собой весьма лабильную структуру, которая легко повреждается при низком напряжении сдвига, обусловленном течением крови, при действии ряда химических факторов, которые способны разрушать структуры, из которых состоит гликокаликс: гиалуронан, гепаран сульфат, дерматан сульфат, сиаловые кислоты. Разрушение ГК «открывает дорогу» повреждающим факторам к клеткам эндотелия, что приводит к усилению тромбообразования, развитию отека тканей вследствие изменения проницаемости капилляров, к воспалению сосудистой стенки и, наконец, к развитию гиперкоагуляции и парезу регуляции сосудистого тонуса [32–34].

Известно, что эндотелиальный ГК разрушается при многих патологических состояниях: в частности, повреждение ГК вызывают вирусы, что особенно выражено при сепсисе [35]. Выяснилось также, что повреждение эндотелиального ГК является обязательным фактором при COVID-19 [36, 37]. Основываясь на этих данных, вполне естественной попыткой противодействовать разрушительному действию вируса SARS-CoV-2 представляется поиск способа предохранить ГК от разрушения, предупредив, таким образом, повреждение эндотелиальных клеток и следующее за этим нарушение гемостаза.

### **ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ СУЛОДЕКСИДА**

Наиболее перспективным способом борьбы с повреждениями эндотелия нам представляется использование сулодексида – гликозаминогликана, обладающего способностью защищать ГК, а следовательно, и эндотелий [38].

Сулодексид (торговое название Вессел® Дуэ Ф) – препарат, производимый фирмой «Альфасигма С.п.А.»

(Италия). Он состоит из двух фракций, получаемых из слизистой оболочки тонкого кишечника свиней, это естественная смесь быстро движущейся гепариноподобной фракции (80%) и дерматана сульфата (20%). Поскольку дерматан сульфат является элементом эндотелиального гликокаликса – слоя протеогликанов, покрывающего обращенную в просвет сосуда поверхность эндотелия и защищающего, таким образом, эндотелий от повреждающих воздействий, то сулодексид, защищая гликокаликс, тем самым защищает эндотелий от внешних воздействий и восстанавливает его целостность при повреждениях. Гепариноподобная фракция должна была бы, естественно, действовать как антикоагулянт, однако многочисленные исследования [39, 40] показали, что сулодексид оказывает не только (и не столько) антикоагулянтный эффект, сколько антиагрегантное, антитромботическое и ангиопротекторное действие [41–43]. Он подавляет активность фактора X, усиливает синтез и секрецию простаглицлина (простагландина P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>), снижает концентрацию фибриногена в плазме. Сулодексид также повышает концентрацию активатора тканевого фактора и снижает концентрацию в крови его ингибитора.

Исследования, осуществленные как на культуре клеток, так и на животных и людях [44, 45], показали, что сулодексид, подавляя высвобождение провоспалительных цитокинов (в особенности IL-6 и ФНО) и химокинов, значительно противодействует воспалительному процессу. Кроме того, было установлено, что сулодексид, ослабляя оксидативный стресс посредством уменьшения продукции активных форм кислорода и увеличения образования супероксиддисмутазы, противодействует повреждению гликокаликса. Помимо этого, сулодексид, разумеется, в силу своего состава, является мощным антитромботическим фактором, подавляющим агрегацию тромбоцитов в ответ на действие тромбина и тканевого

фактора, что создает эффект, сходный с действием эноксапарина [46, 47].

Обладая такими замечательными свойствами, сулодексид должен препятствовать развитию повреждения эндотелия при различной сосудистой патологии, а при COVID-19, естественно, должен тормозить развитие воспаления и коагулопатии.

Поскольку основным повреждающим моментом при COVID-19 является гиперкоагуляция с образованием микротромбов, с самого начала распространения инфекции для лечения больных применяли антикоагулянты – обычно низкомолекулярные гепарины. Длительное время шла дискуссия о том, какие дозы – профилактические, промежуточные или лечебные следует использовать для того, чтобы, с одной стороны, воспрепятствовать тромбообразованию, а с другой – не вызвать кровотечения, которое может оказаться летальным. Недавно Американский институт здоровья (NIH) выпустил рекомендации, согласно которым госпитализированным пациентам следует назначать только профилактические дозы антикоагулянтов, а при выписке из стационара полностью отменять антикоагулянтную терапию [48].

Такие рекомендации, учитывая высокую частоту образования тромбов и тромботические осложнения, возникающие на стадии постковида, нам кажутся странными. Но поскольку риск кровотечений все-таки нельзя вывести из рассмотрения, то, на наш взгляд, идеальным препаратом здесь мог бы служить сулодексид. С одной стороны, его антитромботический эффект сопоставим с эффектом эноксапарина [47], с другой стороны, он практически не вызывает кровотечений [41]. Если учесть, что сулодексид выпускается не только в виде раствора для внутривенного введения, но и в виде капсул для орального применения, он вполне мог бы быть использован и в стационарах, и в амбулаторных условиях.

Лечение больных COVID-19 в амбулаторных условиях с помощью сулодексида было

продемонстрировано группой мексиканских исследователей. Поскольку очевидно, что эффект от лечения должен быть тем более выражен, чем раньше начато лечение (это позволит минимизировать время повреждения гликокаликса и эндотелия), эти врачи начинали лечение больных COVID-19 на амбулаторном этапе в течение не более трех дней после появления симптомов болезни [49]. Давая больным перорально в течение 21 дня сулодексид в дозе 1 000 липопротеинлипазных единиц/сут, исследователи получили весьма выразительный результат: 243 невакцинированных пациента начинали получать перорально либо сулодексид (124 пациента), либо плацебо (119 больных). За все время лечения в группе сулодексида было госпитализировано 17,7% пациентов, тогда как в группе плацебо их было 29,4% ( $p = 0,03$ ). В респираторной поддержке в группе сулодексида нуждались 29,8% больных, а в группе плацебо – 42% ( $p = 0,05$ ). И хотя в обеих группах часть больных приходилось вентилировать принудительно (ИВЛ), а некоторые пациенты умерли,

количество больных в этих конечных точках в группе сулодексида было вдвое меньше, чем в группе плацебо. Эти данные свидетельствуют об эффективности сулодексида в лечении COVID-19 на амбулаторном этапе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно заключить, что обладающий множеством достоинств (безопасность, возможность перорального приема) препарат сулодексид способен эффективно снижать сосудистое воспаление, препятствовать развитию коагулопатии, что способствует выздоровлению больных COVID-19. Таким образом, сулодексид представляется весьма перспективным средством для лечения больных, пораженных вирусом SARS-CoV-2, хотя эффективность и механизм действия этого препарата требуют еще дальнейшего углубленного исследования.

Поступила / Received 08.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.11.2021

Принята в печать / Accepted 30.11.2021

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
3. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
4. Prabakaran P., Xiao X., Dimitrov D.S. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314(1):235–241. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.12.081>.
5. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>.
6. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., Манчуров В.Н., Андреев Д.Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив.* 2020;(8):4–11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000767>.
7. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.

8. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
9. Lee I.-C., Huo T.-I., Huang Y.-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(6):521–523. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000319>.
10. Batlle D., Soler M.J., Sparks M.A., Hiremath S., South A.M., Welling P.A., Swaminathan S. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1380–1383. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>.
11. Portolés J., Marques M., López-Sánchez P., de Valdenebro M., Muñoz E., Serrano M.L. et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(8):1353–1361. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa189>.
12. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
13. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
14. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: Understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020;41(10):2657–2669. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>.
15. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(5):499–501. <https://doi.org/10.1111/cns.13372>.
16. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 2020;24(1):1–8. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>.
17. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
18. O'Sullivan J.M., Mc Gonagle D., Ward S.E., Preston R.J., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e553–e555. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30215-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30215-5).
19. Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А., Елыкомов В.А., Сычев Д.А., Краснова Л.С. и соавт. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапия.* 2020;(5):25–34. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.25-34>.
20. Зайратьянец О.В. (ред.). *Патологическая анатомия COVID-19. Атлас.* М.; 2020. 140 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%CD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B0%D1%82%D0%BB%D0%B0%D1%81%2023.06.2020%20-%202.pdf>.
21. Guervilly C., Burtsey S., Sabatier F., Cauchois R., Lano G., Abdili E. et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID-19. *J Infect Dis.* 2020;222(11):1789–1793. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa528>.
22. Moussa M.D., Santonocito C., Fagnoul D., Donadello K., Pradier O., Gaussem P. et al. Evaluation of endothelial damage in sepsis-related ARDS using circulating endothelial cells. *Intensive Care Med.* 2015;41(2):231–238. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3589-9>.
23. Mancuso P., Gidaro A., Gregato G., Raveane A., Cremonesi P., Quarna J. et al. Circulating endothelial progenitors are increased in COVID-19 patients and correlate with SARS-CoV-2 RNA in severe cases. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2744–2750. <https://doi.org/10.1111/jth.15044>.
24. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021;(6):469–476. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.6.200939>.
25. Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., Antonova O., Serebruany V. Mild COVID-19 and Impaired Cell-Endothelial Crosstalk: Considering Long-Term Antithrombotics and Vascular Protection? *Thromb Haemost.* 2021. <https://doi.org/10.1055/a-1551-9911>.
26. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373–376. <https://doi.org/10.1038/288373a0>.
27. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehmel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary vascular endotheliitis, thrombosis and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.

28. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón G.A. et al. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016;45(3):259–270. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>.
29. Teijaro J.R., Walsh K.B., Cahalan S., Fremgen D.M., Roberts E., Scott F. et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011;146(6):980–991. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.015>.
30. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyxlayer. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9:121–167. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959>.
31. Alphonsus C.S., Rodseth R.N. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014;69(7):777–784. <https://doi.org/10.1111/anae.12661>.
32. Zhang X., Sun D., Song J.W., Zullo J., Lipphardt M., Coneh-Gould L., Goligorsky M.S. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – A vicious circle. *Matrix Biol*. 2018;71–72:421–431. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.026>.
33. Frati-Munari A.C. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex*. 2013;83(4):303–312. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2013.04.015>.
34. Becker B.F., Jacob M., Leipert S., Salmon A.H., Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):389–402. <https://doi.org/10.1111/bcp.12629>.
35. Henrich M., Gruss M., Weigand M.A. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalix. *Scientific World Journal*. 2010;10:917–923. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.88>.
36. Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19. *Biomed J*. 2020;43(5):399–413. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.08.007>.
37. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9712. <https://doi.org/10.3390/ijms21249712>.
38. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol*. 2014;33(3):229–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936531>.
39. Ofosu F.A. Pharmacological actions of sulodexide. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24(2):127–138. <https://doi.org/10.1055/s-2007-995831>.
40. Lauver D.A., Lucchesi B.R. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev*. 2006;24(3–4):214–226. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2006.00214.x>.
41. Munari A.C., Cantu S.O., Huet N.E., Alfaro M.A. Could Sulodexide be Helpful in COVID-19? *Cardiol*. 2021;4(1):1040. Available at: <https://meddocsonline.org/annals-of-cardiology-and-vascular-medicine/could-sulodexide-be-helpful-in-COVID-19.pdf>.
42. Li T., Liu X., Zhao Z., Ni L., Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget*. 2017;8(53):91350. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20518>.
43. Suminska-Jasinska K., Polubinska A., Ciszewicz M., Mikstacki A., Antoniewicz A., Breborowicz A. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit*. 2011;17(4):CR222. <https://doi.org/10.12659/msm.881719>.
44. Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014;33(3):243–254. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533>.
45. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):173–185. <https://doi.org/10.2174/157016111666131126144025>.
46. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:49–65. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762>.
47. Adiguzel C., Iqbal O., Hoppensteadt D., Jeske W., Cunanan J., Litinas E. et al. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(5):501–511. <https://doi.org/10.1177/1076029609338711>.
48. Эрлих А.Д. Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19. *Атеротромбоз*. 2021;(1):58–66. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66>.
49. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G., Zavala N., Gutiérrez O., Vargas A., Loustaunau J. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2021;121(7):944–954. <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>.

## REFERENCES

- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Prabakaran P., Xiao X., Dimitrov D.S. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314(1):235–241. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.12.081>.
- Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>.
- Maev I.V., Shpektor A.V., Vasilyeva E.Yu., Manchurov V.N., Andreev D.N. Novel coronavirus infection COVID-19: extra-pulmonary manifestations. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;(8):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000767>.
- Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
- Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
- Lee I.-C., Huo T.-I., Huang Y.-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(6):521–523. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000319>.
- Battle D., Soler M.J., Sparks M.A., Hiremath S., South A.M., Welling P.A., Swaminathan S. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1380–1383. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>.
- Portolés J., Marques M., López-Sánchez P., de Valdenebro M., Muñoz E., Serrano M.L. et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(8):1353–1361. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa189>.
- Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
- Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
- Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: Understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020;41(10):2657–2669. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>.
- Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(5):499–501. <https://doi.org/10.1111/cns.13372>.
- Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 2020;24(1):1–8. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
- O'Sullivan J.M., Mc Gonagle D., Ward S.E., Preston R.J., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e553–e555. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30215-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30215-5).
- Vorobyev P.A., Momot A.P., Zaitsev A.A., Elykomov V.A., Sychev D.A., Krasnova L.S. et al. Disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection. *Terapiya = Therapy.* 2020;(5):25–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.25-34>.
- Zayratyants O.V. (ed.). *Pathological anatomy of COVID-19. Atlas.* Moscow; 2020. 140 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B0%D1%82%D0%BB%D0%B0%D1%81%2023.06.2020%20-%202.pdf>.

21. Guervilly C., Burtey S., Sabatier F., Cauchois R., Lano G., Abdili E. et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID-19. *J Infect Dis.* 2020;222(11):1789–1793. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa528>.
22. Moussa M.D., Santonocito C., Fagnoul D., Donadello K., Pradier O., Gaussem P. et al. Evaluation of endothelial damage in sepsis-related ARDS using circulating endothelial cells. *Intensive Care Med.* 2015;41(2):231–238. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3589-9>.
23. Mancuso P., Gidaro A., Gregato G., Raveane A., Cremonesi P., Quarna J. et al. Circulating endothelial progenitors are increased in COVID-19 patients and correlate with SARS-CoV-2 RNA in severe cases. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2744–2750. <https://doi.org/10.1111/jth.15044>.
24. Buryachkovskaya L.I., Melkumyants A.M., Lomakin N.V., Antonova O.A., Ermiskin V.V. Injury Of Vascular Endothelium And Erythrocytes In Covid-19 Patients. *Consilium Medicum.* 2021;(6):469–476. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/0751753.2021.6.200939>.
25. Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., Antonova O., Serebruany V. Mild COVID-19 and Impaired Cell-Endothelial Crosstalk: Considering Long-Term Antithrombotics and Vascular Protection? *Thromb Haemost.* 2021. <https://doi.org/10.1055/a-1551-9911>.
26. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373–376. <https://doi.org/10.1038/288373a0>.
27. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehmel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary vascular endothelitis, thrombosis and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
28. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón G.A. et al. The endothelium in sepsis. *Shock.* 2016;45(3):259–270. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>.
29. Tejjaro J.R., Walsh K.B., Cahalan S., Fremgen D.M., Roberts E., Scott F. et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell.* 2011;146(6):980–991. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.015>.
30. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyxlayer. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007;9:121–167. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959>.
31. Alphonsus C.S., Rodseth R.N. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia.* 2014;69(7):777–784. <https://doi.org/10.1111/anae.12661>.
32. Zhang X., Sun D., Song J.W., Zullo J., Lipphardt M., Coneh-Gould L., Goligorsky M.S. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – A vicious circle. *Matrix Biol.* 2018;71–72:421–431. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.026>.
33. Frati-Munari A.C. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex.* 2013;83(4):303–312. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2013.04.015>.
34. Becker B.F., Jacob M., Leipert S., Salmon A.H., Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):389–402. <https://doi.org/10.1111/bcp.12629>.
35. Henrich M., Gruss M., Weigand M.A. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalyx. *Scientific World Journal.* 2010;10:917–923. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.88>.
36. Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19. *Biomed J.* 2020;43(5):399–413. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.08.007>.
37. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9712. <https://doi.org/10.3390/ijms21249712>.
38. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol.* 2014;33(3):229–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936531>.
39. Ofosu F.A. Pharmacological actions of sulodexide. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24(2):127–138. <https://doi.org/10.1055/s-2007-995831>.
40. Lauver D.A., Lucchesi B.R. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006;24(3–4):214–226. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2006.00214.x>.
41. Munari A.C., Cantu S.O., Huet N.E., Alfaro M.A. Could Sulodexide be Helpful in COVID-19? *Cardiol.* 2021;4(1):1040. Available at: <https://meddocsonline.org/annals-of-cardiology-and-vascular-medicine/could-sulodexide-be-helpful-in-COVID-19.pdf>.
42. Li T., Liu X., Zhao Z., Ni L., Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget.* 2017;8(53):91350. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20518>.

43. Suminska-Jasinska K., Polubinska A., Ciszewicz M., Mikstacki A., Antoniewicz A., Breborowicz A. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit.* 2011;17(4):CR222. <https://doi.org/10.12659/msm.881719>.
44. Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol.* 2014;33(3):243–254. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533>.
45. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(1):173–185. <https://doi.org/10.2174/1570161111666131126144025>.
46. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:49–65. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762>.
47. Adiguzel C., Iqbal O., Hoppensteadt D., Jeske W., Cunanan J., Litinas E. et al. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(5):501–511. <https://doi.org/10.1177/1076029609338711>.
48. Erlikh A.D. Anticoagulants and antiaggregants in the COVID-19 era. *Aterotromboz = Atherothrombosis.* 2020;(1):58–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66>.
49. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G., Zavala N., Gutiérrez O., Vargas A., Loustaunau J. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2021;121(7):944–954. <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>.

#### Информация об авторах:

**Мелькумянц Артур Маркович**, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; профессор кафедры физики живых систем, Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет); 141701, Россия, Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9; <https://orcid.org/0000-0003-2948-5382>; [artmelk@gmail.com](mailto:artmelk@gmail.com)

**Бурячковская Людмила Ивановна**, д.б.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-6186-4190>; [livbur@mail.ru](mailto:livbur@mail.ru)

**Ломакин Никита Валерьевич**, д.м.н., главный внештатный специалист-кардиолог, заведующий отделением неотложной кардиологии и кардиореанимации, Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15; [lomakinnikita@gmail.com](mailto:lomakinnikita@gmail.com)

**Антонова Ольга Александровна**, научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-5740-0409>; [loa\\_lu@mail.ru](mailto:loa_lu@mail.ru)

**Ермишкин Владимир Вячеславович**, к.б.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-3965-0233>; [v.v.erm@mail.ru](mailto:v.v.erm@mail.ru)

**Доценко Юлия Владимировна**, к.м.н., научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [docenko\\_ulia@mail.ru](mailto:docenko_ulia@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Arthur M. Melkumyants**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Leading Researcher, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; Professor of Department of Physics of Living Systems, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 9, Institutsky Lane, Dolgoprudny, 141701, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2948-5382>; [artmelk@gmail.com](mailto:artmelk@gmail.com)

**Ludmila I. Buryachkovskaya**, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6186-4190>; [livbur@mail.ru](mailto:livbur@mail.ru)

**Nikita V. Lomakin**, Dr. Sci. (Med.), Chief Freelance Cardiologist, Head of the Department of Emergency Cardiology and Cardiac Resuscitation, Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation; 15, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; [lomakinnikita@gmail.com](mailto:lomakinnikita@gmail.com)

**Olga A. Antonova**, Research Associate, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5740-0409>; [loa\\_lu@mail.ru](mailto:loa_lu@mail.ru)

**Vladimir V. Ermiskin**, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3965-0233>; [v.v.erm@mail.ru](mailto:v.v.erm@mail.ru)

**Yulia V. Dotsenko**, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [docenko\\_ulia@mail.ru](mailto:docenko_ulia@mail.ru)