

В. Ю. Делевська

**ФАКТОРИ ФІБРОЗУ ТА ДЕГРАДАЦІЇ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА
В РЕМОДЕЛЮВАННІ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
В СПОЛУЧЕННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

Харківський національний медичний університет

**Реферат. В. Ю. Делевская ФАКТОРЫ ФИБРОЗА И ДЕГРАДАЦИИ
ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ
ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.**

Цель – изучить изменения сывороточных уровней альдостерона, ММП-9, ТФР- β_1 , α_2 -макроглобулина и гликозаминогликанов в зависимости от типа ремоделирования миокарда у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) с сопутствующей артериальной гипертензией. Материалы и методы. Альдостерон, ММП-9, ТФР- β_1 в сыворотке крови 80 больных ХОЗЛ и АГ определяли иммуноферментным методом, α_2 -макроглобулин – иммунотурбодиметрическим, уровень гликозаминогликанов – резорциновым методом. Результаты. Патологические типы ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) сопровождались повышением уровня ММП-9, ТФР- β_1 , альдостерона, α_2 - макроглобулина, хондроитин-6-сульфатов, наряду со снижением хондроитин-4-сульфатов и гепарансульфатов. У больных с эксцентричной гипертрофией ЛЖ по сравнению с больными с концентрической гипертрофией ЛЖ установлено достоверное уменьшение ММП-9 на 15,0% ($p = 0,001$), ТФР- β_1 на 20,0% ($p = 0,005$), альдостерона на 7,6% ($p < 0,001$), α_2 - макроглобулина на 19,0% ($p = 0,011$), хондроитин-4-сульфатов / дерматансульфатов на 8,69% ($p = 0,04$) и увеличение хондроитин-6-сульфатов на 4,22% ($p = 0,002$) и гепарансульфатов / кератансульфатов на 11,1% ($p = 0,01$). Выводы. Гипертрофия миокарда ЛЖ у больных АГ в сочетании с ХОЗЛ ассоциировалась с повышенными сывороточными уровнями альдостерона, ММП-9, ТФР- β_1 и α_2 - макроглобулина, сопровождающиеся преобладанием низкосульфатированных фракций гликозаминогликанов над высокосульфатированными, определяя концентрический или эксцентричный тип гипертрофии ЛЖ в зависимости от активности альдостерона, ММП-9 и ТФР- β_1 .

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия, хондроитинсульфаты, гликозаминогликаны, альдостерон, ремоделирование.

**Реферат. В. Ю. Делевська ФАКТОРИ ФІБРОЗУ ТА ДЕГРАДАЦІЇ
ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА В РЕМОДЕЛЮВАННІ МІОКАРДА ЛІВОГО
ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ
ЛЕГЕНЬ В СПОЛУЧЕННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.** Мета: визначити
зміни сироваткового змісту альдостерону, ММП-9, ТФР- β_1 , α_2 -макроглобуліна та
глікозаміногліканів в залежності від типу ремоделивання у хворих на хронічне
обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) із супутньою артеріальною гіпертензією (АГ).
Матеріали і методи. Альдостерон, ММП-9, ТФР- β_1 в сироватці крові 80 хворих на АГ та
ХОЗЛ визначали імуноферментним методом, α_2 -макроглобулін – імунотурбодиметричним,
рівень глікозаміногліканів – резорциновим методом.

Результати. Патологічне ремоделювання міокарда лівого шлуночка супроводжувалось підвищенням рівня ММП-9, ТФР- β_1 , альдостерона, α_2 – макроглобуліна, хондроїтин-6-сульфатів, поряд зі зниженням хондроїтин-4-сульфатів і гепарансульфатів. У хворих з ексцентричною ГЛШ у порівнянні з хворими з концентричною ГЛШ встановлено достовірне зменшення ММП-9 на 15,0% ($p = 0,001$), ТФР- β_1 на 20,0% ($p = 0,005$), альдостерона на 7,6% ($p < 0,001$), α_2 - макроглобуліна на 19,0% ($p = 0,011$) і хондроїтин-4-сульфатів/дерматансульфатів на 8,69% ($p = 0,04$) та збільшення хондроїтин-6-сульфатів на 4,22% ($p = 0,002$) і гепарансульфатів/ кератансульфатів на 11,1% ($p = 0,01$). Висновки. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка у хворих на АГ в сполученні з ХОЗЛ асоціювалась із підвищеними сироватковими рівнями альдостерону, ММП-9, ТФР- β_1 та α_2 – макроглобуліну, що супроводжувались перевагою низькосульфатованих фракцій глікозаміногліканів над високосульфатованими і визначали концентричний чи ексцентричний тип ГЛШ в залежності від активності альдостерону, ММП-9 та ТФР- β_1 .

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, хондроїтинсульфати, глікозаміноглікани, альдостерон, ремоделювання.

Summary. V.Yu. Dielievskaya **FACTORS OF FIBROSIS AND EXTRACELLULAR MATRIX DEGRADATION IN LEFT VENTRICLE REMODELING IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT ARTERIAL HYPERTENSION.** - KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, UKRAINE, KHARKIV. Objective: to investigate the changes of serum aldosterone, MMP-9, TGF- β_1 , α_2 -macroglobulin and glycosaminoglycans contents, depending on the type of left ventricle (LV) remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with concomitant arterial hypertension (AH). Materials and methods. Serum aldosterone, MMP-9 and TGF- β_1 were determined by ELISA method, α_2 -macroglobulin – by immunoturbidimetric method, glycosaminoglycans – by resorcin method. **Results.** Pathological left ventricular remodeling was accompanied by increased serum levels of MMP-9, TGF- β_1 , aldosterone, α_2 - macroglobulin, chondroitin-6-sulfates, along with a decrease of chondroitin -4-sulfates and heparansulfates. In patients with eccentric LV hypertrophy compared with patients with concentric one a significant decrease in MMP-9 on 15,0% ($p = 0,001$), TGF- β_1 on 20,0% ($p = 0,005$), aldosterone on 7,6% ($p = 0,001$), α_2 - macroglobulin on 19,0% ($p = 0,011$), chondroitin-4-sulfates / dermatansulfates on 8,69% ($p = 0,04$) and increase of chondroitin-6-sulfates on 4,22% ($p = 0,002$) and heparansulfates / keratansulfates on 11,1% ($p = 0,01$) were found. Conclusions. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in combination with COPD was associated with elevated serum levels of aldosterone, MMP-9, TGF- β_1 and α_2 - macroglobulin, accompanied by the prevalence of nonsulfated fractions of glycosaminoglycans over highsulfated ones, that determined either concentric or eccentric type of LV hypertrophy depending on the activity of aldosterone, MMP-9 and TGF- β_1 .

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, chondroitin sulphates, glycosaminoglycans, aldosterone, myocardial remodeling.

Вступ. На сьогоднішній день існує думка, що ремоделювання міокарда у відповідь на перевантаження лівого шлуночка (ЛШ) направлено на підтримку достатньої насосної функції серця. Існують різні варіанти ремоделювання міокарда ЛШ, що визначаються типом його гемодинамічного перевантаження. При хронічному перевантаженні тиском (підвищення післянавантаження) розвивається концентричний тип ремоделювання міокарда за рахунок додавання нових, паралельно розташованих саркомерів. Хронічне перевантаження об'ємом крові обумовлює розвиток ексцентричного типу ремоделювання ЛШ, який проявляється його дилатацією без істотного потовщення стінок. Це виникає внаслідок того, що збільшений об'єм крові (підвищення переднавантаження) в ЛШ посилює тиск на його стінки, що призводить до зміни довжини міоцитів із збільшенням порожнини ЛШ. В результаті, відповідно до закону Франка-Старлінга, забезпечується збереження або збільшення серцевого викиду [9].

Збільшене механічне навантаження на міокард індукує біохімічні процеси, що сприяють становленню і прогресуванню гіпертрофії ЛШ. Це включає зміни структур міокардіального матриксу. Особливих змін набуває екстрацелюлярний матрикс [ЕЦМ] при сполученні кардіальної та легеневої патології, зокрема при хронічному

обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) та артеріальній гіпертензії (АГ) [3]. Сучасні дослідження при цій коморбідній взаємообтжуюючій патології присвячені вивченню активності важливих медіаторів гіпертрофії міокарда, до яких відносять трансформуючий фактор росту β_1 (ТФР- β_1), альдостерон і α_2 - макроглобулін. У свою чергу, існують фактори деструкції ЕЦМ, зокрема, матриксна металопротеїназа 9 (ММП-9). Вивчення сироваткового рівня не тільки факторів, що можуть впливати на ЕЦМ, але і самих компонентів ЕЦМ, до яких відносяться глікозаміноглікани (ГАГ), дасть змогу відобразити комплекс взаємопов'язаних змін в ЕЦМ міокарда. Тим більше, що на сьогоднішній день закономірності динаміки перебудови ЕЦМ при різних типах ремоделювання міокарда ЛШ у пацієнтів з АГ в сполученні з ХОЗЛ залишаються неясними.

Мета дослідження: вивчити рівень глікозаміногліканів: хондроїтин-6-сульфатів, хондроїтин-4-сульфатів / дерматансульфатів, гепарансульфатів / кератансульфатів; ТФР- β_1 , ММП-9, альдостерону і α_2 - макроглобуліна в сировотці крові в залежності від типу ремоделювання ЛШ у хворих з ХОЗЛ у поєднанні з АГ.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 80 хворих (54 чоловіка і 26 жінок) з АГ II стадії у поєднанні з ХОЗЛ. Діагноз ХОЗЛ груп В і С був встановлений згідно керівництва GOLD 2014 [4]. АГ була діагностована відповідно ESH/ESC критеріям [7]. Критеріями виключення з дослідження випадок - контроль були: онкологічні захворювання, туберкульоз, інсульти та інфаркти міокарда в анамнезі.

Середній вік хворих склав $68,7 \pm 4,41$ років. Хворі були розподілені на 3 групи згідно типу ремоделювання ЛШ. 1 групу склали пацієнти з концентричною гіпертрофією ЛШ (54 особи), 2 групу – з ексцентричною гіпертрофією ЛШ (19 осіб), 3 групу – з концентричним ремоделюванням ЛШ (7 осіб). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком $52,3 \pm 2,2$ років.

Всім хворим проводили ехокардіографію. Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) визначали як співвідношення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) до площі поверхні тіла. Гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) вважали підвищення ІММ ЛШ більш 125 г/м^2 . Відносну товщину стінки ЛШ (ВТС ЛШ) визначали як відношення суми товщини задньої стінки та товщини міжшлуночкової перегородки до кінцевого діастолічного розміру ЛШ. Типи геометричного ремоделювання встановлювали відповідно класифікації Devereux et al. [2]. Загальний рівень ГАГ у сироватці крові визначали орциновим методом з поділом на фракції за методикою М.Р. Штерн і співавт. (при цьому I фракція включала хондроїтин-6-сульфати, II – хондроїтин-4-сульфати і дерматансульфати, III – кератан- і гепарансульфати) [12]. Рівень альдостерону, ММП-9 і ТФР- β_1 визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів для діагностики *in vitro* (DRG International Inc., США) відповідно до інструкцій виробника. Рівень α_2 - макроглобуліну визначався імунотурбодиметричним методом, використовуючи стандартний набір Roche Diagnostics (Швейцарія).

Статистична обробка матеріалу виконана за допомогою пакету програм Statistica for Windows 10.0. Показники з нормальним розподіленням представлені $M \pm m$, де M – середня арифметична, а m – похибка середньої. Для порівняння груп використовували критерій Манна-Уїтні. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Більшість хворих на АГ та ХОЗЛ (67,5%) мали концентричний тип гіпертрофії ЛШ, 23,75% хворих мали ексцентричний тип гіпертрофії ЛШ і лише 8,75% – концентричне ремоделювання ($p = 0,02$).

У хворих з концентричною гіпертрофією міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ) (Таб. 1) відмічалось достовірне підвищення в порівнянні з контролем рівня ММП-9 на 110% ($p = 0,008$), ТФР- β_1 – на 109% ($p = 0,002$), альдостерона – на 68% ($p < 0,01$), α_2 -макроглобуліна – на 18% ($p = 0,046$), хондроїтин-6-сульфатів – на 29% ($p = 0,012$) та зниження хондроїтин-4-сульфатів/дерматансульфатів на 34% ($p = 0,006$), гепарансульфатів / кератансульфатів – на 28% і відношення 2 фракція / 3 фракція на 9% ($p = 0,011$).

Фактори фіброзу та деструкції ЕЦМ і фракції ГАГ у хворих з АГ та ХОЗЛ в залежності від типу ремоделювання лівого шлуночка (M ± m)

Показник	Тип ремоделювання лівого шлуночка			
	Концентрична гіпертрофія, (n = 54)	Ексцентрична гіпертрофія, (n = 19)	Концентричне ремоделювання, (n = 7)	Нормальний, (n = 20)
ММП-9 (нг/мл)	13,08 ± 0,74*	11,09 ± 0,70* ^o	12,51 ± 1,04*	7,2 ± 0,6
ТФР-β ₁ (пкг/мл)	136,31 ± 9,75*	108,42 ± 13,50* ^o	128,06 ± 32,26* [#]	65,0 ± 3,6
Альдостерон (пг/мл)	72,44 ± 2,14*	66,90 ± 3,53* ^o	62,17 ± 4,68* ^o	43,1 ± 2,2
α ₂ -макроглобулін (г/л)	2,61 ± 0,10*	2,09 ± 0,17* ^o	2,20 ± 0,17 ^o	2,2 ± 0,6
Хондроїтин-6-сульфати (г/л)	0,071 ± 0,001*	0,074 ± 0,001* ^o	0,070 ± 0,001* [#]	0,055 ± 0,001
Хондроїтин-4-сульфати/дерматансульфати (г/л)	0,023 ± 0,001*	0,021 ± 0,001* ^o	0,022 ± 0,001*	0,035 ± 0,002
Гепарансульфати/кератансульфати (г/л)	0,018 ± 0,001*	0,020 ± 0,001* ^o	0,017 ± 0,001* [#]	0,025 ± 0,001
Відношення 2 фракція / 3 фракція (од)	1,27 ± 0,06*	1,05 ± 0,05*	1,37 ± 0,20	1,4 ± 0,03

Примітка: * – статистично вірогідні відмінності порівняно з групою контролю (p < 0,05); ^o – відмінності порівняно з групою з концентричною гіпертрофією лівого шлуночка (p < 0,05), # – відмінності порівняно з групою з ексцентричною гіпертрофією (p < 0,05).

Згідно характеру зв'язків, підвищенню ММЛШ при концентричній ГМЛШ сприяє активація гуморальної ланки, що підтверджено наявністю прямих вірогідних кореляційних зв'язків між ММЛШ та альдостероном (r = 0,68; p = 0,004), ММЛШ і ТФР-β₁ (r = 0,43; p = 0,035), що свідчить про посилення росту кардіоміоцитів, ММЛШ і ММП-9 та α₂-макроглобуліном (r = 0,35; p = 0,002; r = 0,38; p = 0,022) і хондроїтин-6-сульфатами (r = 0,4; p = 0,034), визначаючи високу активність процесів перебудови сполучної тканини.

Також отримані вірогідні зворотні зв'язки між ММЛШ та хондроїтин-4-сульфатами/дерматансульфатами (r = -0,35; p = 0,002) і гепарансульфатами/кератансульфатами (r = -0,35; p = 0,043). Таким чином, концентричну ГМЛШ у хворих на АГ та ХОЗЛ формує не лише один гуморальний фактор, а цілий їх комплекс, включаючий зміни ЕЦМ та перебудову сполучної тканини, що взаємопов'язані між собою.

У хворих з ексцентричною ГМЛШ відмічено достовірне підвищення в порівнянні з контролем рівня ММП-9 на 54% (p = 0,031), ТФР-β₁ – на 66% (p = 0,04), альдостерона – на 55% (p = 0,001), α₂-макроглобуліна – на 5% (p = 0,025), хондроїтин-6-сульфатів – на 34% (p = 0,013) та зниження хондроїтин-4-сульфатів/дерматансульфатів на 40% і гепарансульфатів/кератансульфатів на 20% (p = 0,022; p = 0,04;), відношення 2 фракція / 3 фракція – на 25% (p = 0,01).

При аналізі взаємозв'язків при ексцентричній ГМЛШ знайдені прямі кореляційні зв'язки між ММЛШ та альдостероном (r = 0,82; p = 0,003), що відображує роль перевантаження міокарду об'ємом, ТФР-β₁ (r = 0,42; p = 0,005), окреслюючи активність фіброзу, ММП-9 і α₂-макроглобуліном (r = 0,68; p = 0,038 і r = 0,42; p = 0,002), визначаючи продовження процесів перебудови сполучної тканини і змін ЕЦМ,

що підтверджувалось наявністю зв'язків із сироватковим рівнем хондроїтин-6-сульфатів ($r = 0,32$; $p = 0,001$) та хондроїтин-4-сульфатів/дерматансульфатів ($r = -0,30$; $p = 0,001$) і гепарансульфатів/кератансульфатів ($r = -0,34$; $p = 0,003$).

Односпрямованість кореляційних зв'язків між ММЛШ та показниками, що вивчались, в досліджуваних групах свідчить про те, що в формуванні ГМЛШ незалежно від її типу у хворих з ХОЗЛ та АГ приймають участь активація факторів фіброзу та деградації ЕЦМ з перебудовою ЕЦМ в сторону переваги несультатованих фракцій ГАГ над сульфатованими. Наші результати узгоджуються з даними зарубіжних дослідників, що визначають значну роль у формуванні ГМЛШ ТФР- β_1 [11], альдостерону [1, 3, 8, 15], ММП-9 і α_2 -макроглобуліну [6, 10, 13, 14, 16].

Для встановлення можливих відмінностей у формуванні типу ГМЛШ у хворих на ХОЗЛ і АГ був проведений кореляційний аналіз між ВТС ЛШ і розглянутими показниками в залежності від наявності концентричного і ексцентричного типу ГМЛШ.

На рис. 1 показана кореляційна структура ВТС ЛШ з досліджуваними показниками ЕЦМ при концентричній ГМЛШ. Збільшення ВТС при концентричній ГМЛШ асоційовано зі змінами в ЕЦМ в сторону підвищення рівня сироваткових хондроїтин-6-сульфатів ($r = 0,45$; $p = 0,047$) та зниження хондроїтин-4-сульфатів/дерматансульфатів ($r = -0,41$; $p = 0,008$) і гепарансульфатів/кератансульфатів ($r = -0,35$; $p = 0,001$).

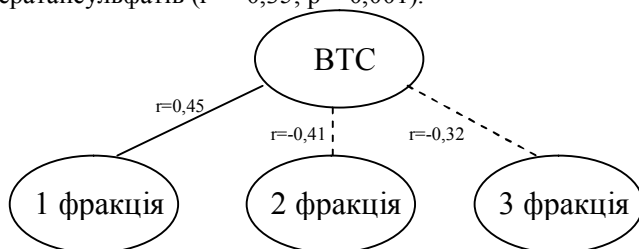


Рис. 1. Взаємозв'язок між відносною товщиною стінки лівого шлуночка та біомаркерами ЕЦМ при концентричній ГМЛШ

При ексцентричній ГМЛШ звертає увагу зміна направленості зв'язків між ВТС ЛШ та хондроїтин-6-сульфатами ($r = -0,66$; $p = 0,008$) і хондроїтин-4-сульфатами/дерматансульфатами ($r = 0,6$; $p = 0,004$), а також поява впливу протеазної активності ММП-9 ($r = -0,6$; $p = 0,001$) та альдостерону ($r = -0,35$; $p = 0,025$) на зниження ВТС ЛШ (рис. 2).

При концентричному типі ремоделюванні ЛШ у хворих відмічено достовірне підвищення рівня ММП-9 на 42,4% ($p = 0,001$), ТФР- β_1 – на 49,2% ($p = 0,01$), альдостерона – на 30,6% ($p = 0,001$), хондроїтин-6-сульфатів – на 21,4% ($p = 0,001$) та зниження хондроїтин-4-сульфатів/дерматансульфатів на 37,1% ($p = 0,001$) і гепарансульфатів/кератансульфатів на 32% ($p = 0,001$) порівняно з контролем.

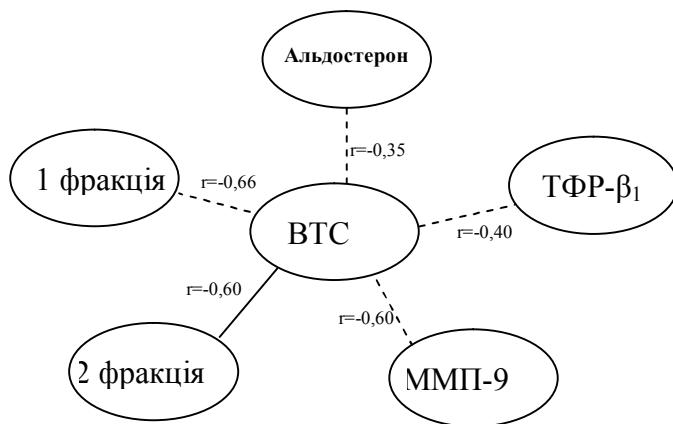


Рис. 2. Взаємозв'язок між відносною товщиною стінки лівого шлуночка та біомаркерами ЕЦМ при ексцентричній

товщиною стінки лівого шлуночка та ГМЛШ

У хворих з ексцентричною ГЛШ у порівнянні з хворими з концентричною ГМЛШ встановлено достовірне збільшення хондроїтин-6-сульфатів на 4,22% ($p = 0,025$) і гепарансульфатів/кератансульфатів на 11,1% та зниження хондроїтин-4-сульфатів/дерматансульфатів на 8,69% ($p = 0,04$), ММП-9 – на 15,0% ($p = 0,001$), ТФР- β_1 – на 20,0% ($p = 0,005$), альдостерона – на 7,6% ($p < 0,001$), α_2 - макроглобуліна – на 19,0% ($p = 0,011$).

Тоді як для концентричного ремоделювання було характерно найменше підвищення сироваткових хондроїтин-6-сульфатів та альдостерону ($p = 0,015$) та найбільше зниження гепарансульфатів/кератансульфатів ($p = 0,002$).

Таким чином, у хворих з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, яка була виявлена у більшості хворих з АГ та ХОЗЛ, відзначались більш значущі зміни в ЕЦМ за рахунок високої активності процесів фіброзу та деградації ЕЦМ. При ексцентричному типі ГМЛШ спостерігалась менша активність факторів фіброзу та перебудови сполучної тканини, можливо, за рахунок їх виснаження. Активність зазначених показників при концентричному типі ремоделювання займала проміжне положення при порівнянні з іншими типами ремоделювання ЛШ.

Висновки

1. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка у хворих на АГ в сполученні з ХОЗЛ асоціюється з підвищеними сироватковими рівнями альдостерону, ММП-9, ТФР- β_1 та α_2 - макроглобуліну, що можуть бути використані в якості маркерів прогнозу розвитку і прогресування ГМЛШ.

2. При сполученні ХОЗЛ і АГ в сироватці крові відмічається перевага низькосульфатованих фракцій глікозаміногліканів над високосульфатованими, що визначає концентричний чи ексцентричний тип ГМЛШ в залежності від активності альдостерону, ММП-9 та ТФР- β_1 .

3. Концентричний тип ГМЛШ асоціюється зі значною активністю факторів фіброзу із накопиченням нессульфатованих глікозаміногліканів, а ексцентричний – з меншою активністю фіброзу поряд із зростанням доли сульфатованих ГАГ в сироватці крові.

Перспективи подальших досліджень направлені на розробку та впровадження патогенетично обґрунтованих методів впливу на ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ХОЗЛ і АГ.

Література:

1. Edelmann F. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction / F. Edelmann, A. Tomaschitz, R. Wachter [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – vol.33(2). – P.203–212.

2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. <http://www.goldcopd.org>.

3. Hawkins N.M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis pitfalls and epidemiology / N.M. Hawkins, M.C. Petrie, P.S. Jhund [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol.11(2). – P.130–139.

4. Kelly D. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / D. Kelly, G. Cockerill, L.L. Ng, M. Thompson, S. Khan, N.J. Samani, I.B. Squire // *Eur. Heart J.* – 2007. – №28. – 711–718.

5. Mancia G. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – 31(7). – P. 1281–1357.

6. Nakahara Y. Left ventricular hypertrophy and geometry in untreated essential hypertension is associated with blood levels of aldosterone and procollagen type III amino-terminal peptide / Y. Nakahara, Y. Takata [et al.] // *Circulation Journal*. – 2007. – vol. 71(5). – P. 716–721.

7. Opie L.H. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. / L.H. Opie, D. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow // Braunwald E. 7th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders. – 2005. – P. 457–490.

8. Parker T.G. Peptide growth factors can provoke 'fetal' contractile protein gene

expression in rat cardiac myocytes / T.G. Parker, S.E. Packer, M.D. Schneider // J. Clin. Invest. – 1990. – 85. – P.507–514.

9. Patent UA 29198 MPC (2006) G 01N 33/48. Method of determination of fractions of sulfated hexosaminoglycans / State Institution "Prof. M. I. Sytenko Institute of Pathology of Spine and Joints of NAMSU" Kharkov State Zooveterynaric Academy /, F.S. Leontyeva, , V.A. Filipenko, O.P. Timoshenko [et al.]. – №u200708505; request data 24.07.2007; publ. data 26.11.2007. – Bull. № 20.

10. Rajamanickam C. Cardiac isoform of α -2 macrogloblin, a novel serum protein, may induce cardiac hypertrophy in rats / C. Rajamanickam, S. Sakthivel, G.J. Babu, F. Lottspeich, B. Kadenbach // Basic Res. Cardio. – 2001. – 96. – P. 23–33.

11. Squire I.B. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction / I.B. Squire, J. Evans, L.L. Ng, I.M. Loftus, M.M. Thompson. // J. Card. Fail. – 2004. – №10. – P. 328–333.

12. Stewart A. D. Aldosterone and left ventricular hypertrophy in Afro-Caribbean subjects with low renin hypertension / A. D. Stewart, S. C. Millasseau, M. Dawes [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2006. – vol.19(1). – P.19–24.

13. Wagner D.R. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction / D.R. Wagner, C. Delagardelle, I. Ernens, D. Rouy, M. Vaillant, J. Beissel // J. Card. Fail. – 2006. – №12. – P. 66–72.

Работа поступила в редакцию 26.11.2014 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования