

Материал поступил в редакцию: 17-11-2014

Материал принят к печати: 25-11-2014

УДК [616.24 – 002 – 007.272 – 036.17:616.12 – 008.331.1] – 018.2 – 008.9 – 074

Estimation of parameters of connective tissue metabolism at progression of bronchoobstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant arterial hypertension

DELEVSKAYA V.YU.

Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine

The aim: To study the changes in connective tissue metabolism at progression of bronchoobstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension and to determine the character of their correlations with parameters of respiratory function.

Methods. We investigated the level of serum chondroitin sulfates, glycoproteins, glycosaminoglycans and their fractional composition in 62 patients with chronic obstructive pulmonary disease of II and III degree of severity of airflow limitation with concomitant arterial hypertension.

Results. The patients had elevated serum levels of chondroitin sulfates, chondroitin-6-sulfates, glycoproteins and reduced levels of dermatan / chondroitin-4-sulfates and keratan- / heparan sulphates. While progression from II to III degree of severity of airflow limitation, along with increased levels of glycoproteins the patients had chondroitin-6-sulfates and chondroitin-4-sulfates increase and heparan sulphate decrease, that may indicate impaired synthesis of the latter type of glycosaminoglycans and expressed extracellular matrix degradation processes. Study revealed moderate and strong correlations between parameters of respiratory function, chondroitin-6-sulfates, heparan sulfates and glycoproteins may indicate their involvement in the pathogenesis of bronchial obstruction in chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension.

Conclusion. Serum levels of chondroitin-6-sulfates, glycoproteins and heparan sulfates may be used in predicting bronchoobstruction progression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension.

Keywords: heparan sulphates, chondroitin-6-sulfates, chondroitin-4-sulfates, glycosaminoglycans, bronchial obstruction, arterial hypertension.

J Clin Med Kaz 2014; 4(34): 34-39

Автор для корреспонденции: Делевская Валентина Юрьевна, аспирант кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии ХНМУ, автор для работы с редакцией.

Адрес: 61018, Украина, г. Харьков, ул. Балакирева 23, Телефон: +380688888201. e-mail: valentinka_1987@ukr.net

ӨКПЕНІҢ СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ АУРУЫМЕН ҚОСАРЛАНҒАН АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТЕНЗИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА БРОНХООБСТРУКЦИЯНЫҢ ӨРШУІ КЕЗІНДЕГІ ШЕМІРШЕК ТІННІҢ ЗАТ АЛМАСУ КӨРСЕТКІШТЕРІН БАҒАЛАУ

Делевская В.Ю.

Харьков ұлттық медицина университеті, Харьков, Украина

Мақсаты: Өкпенің созылмалы обструктивті ауруымен қосарланған артериалды гипертензиямен ауыратын науқастарда бронхообструкцияның өршуі кезіндегі шеміршек тіннің зат алмасуындағы өзгерістерді зерттеу және оның тыныс алу қызметінің көрсеткіштерімен байланысын анықтау.

Әдістері. Өкпенің созылмалы обструктивті ауруының бронх обструкциясының II-III ауырлық дәрежесі мен қосарланған артериалды гипертензиясы бар 62 науқаста хондроитинсульфаттар, гликопротеиндер, гликозаминогликандар мен олардың қан сарысуындағы фракциялық құрамы анықталды.

Нәтижесі. Бұл науқастарда хондроитинсульфаттардың, хондроитин-6-сульфаттың, гликопротеиндердің деңгейінің жоғарылауы мен хондроитин-4-сульфатов/дерматансульфаттардың және кератан-/гепарансульфаттардың деңгейінің төмендеуі анықталды. Бронх обструкциясының ауырлық дәрежесінің II деңгейден III-ке өтуі кезінде науқастарда гликопротеиндердің жоғарылауымен қатар, хондроитин-6-сульфат пен хондроитин-4-сульфаттардың жоғарылауы және гепарансульфаттардың деңгейінің төмендеуі байқалды. Бұл гликозаминогликандардың синтезі процесінің бұзылуы мен жасушааралық матрикстің едәуір деструкциясының бар екенін көрсетеді. Осы анықталған сыртқы тыныс, хондроитин-6-сульфаттар, гепарансульфаттар мен гликопротеиндердің арасындағы орташа және күшті корреляциялық байланыс олардың осы патологиядағы бронхообструкцияның патогенезіне қатысы бар екенін көрсетеді.

Қорытынды. Хондроитин-6-сульфаттардың, гликопротеиндердің және гепарансульфаттардың қан сарысуындағы мөлшерін артериалды гипертензия фондында бронхообструкцияның өршуін болжауда қолдануға болады.

Маңызды сөздер: гепарансульфаттар, хондроитин-6-сульфаттар, хондроитин-4-сульфаттар, гликозаминогликандар, бронхообструкция, артериалды гипертензия.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПО МЕРЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БРОНХООБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Делевская В.Ю.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Цель: изучить метаболические изменения в обмене веществ соединительной ткани при прогрессировании бронхообструкции у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с артериальной гипертензией и определить характер их взаимосвязи с параметрами функции внешнего дыхания.

Методы. Проведено исследование уровня хондроитинсульфатов, гликопротеинов, гликозаминогликанов и их фракционного состава в сыворотке крови 62 больных хроническим обструктивным заболеванием легких II-III степени тяжести бронхиальной обструкции и сопутствующей артериальной гипертензией.

Результаты. У данной категории больных отмечено повышение уровня хондроитинсульфатов, хондроитин-6-сульфатов, гликопротеинов и снижение уровней хондроитин-4-сульфатов/дерматансульфатов и кератан-/гепарансульфатов. При прогрессировании от II к III степени тяжести бронхиальной обструкции наряду с увеличением уровня гликопротеинов у больных выявлено увеличение хондроитин-6-сульфатов и хондроитин-4-сульфатов и снижение гепарансульфатов, что может свидетельствовать о нарушении процессов синтеза гликозаминогликанов и выраженной деструкции межклеточного матрикса. Выявленные умеренные и сильные корреляционные связи между параметрами функции внешнего дыхания, хондроитин-6-сульфатами, гепарансульфатами и гликопротеинами могут свидетельствовать о их вовлеченности в патогенез бронхообструкции при хроническом обструктивном заболевании легких и артериальной гипертензии.

Выводы. Сывороточный уровень хондроитин-6-сульфатов, гликопротеинов и гепарансульфатов может быть использован в прогнозировании прогрессирования бронхообструкции на фоне артериальной гипертензии.

Ключевые слова: гепарансульфаты, хондроитин-6-сульфаты, хондроитин-4-сульфаты, гликозаминогликаны, бронхообструкция, артериальная гипертензия.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) остается одной из самых больших проблем здравоохранения на сегодняшний день. ВОЗ предполагает, что к 2020 году эта патология с 12 места распространенных в мире заболеваний займет 5-е место, как причина смертности – с 6-го поднимется на 3-е, а по социально-экономическим ущербам – займет 5 место [1, 2]. ХОЗЛ часто ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в большинстве случаев ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией (АГ). АГ – одна из наиболее частых патологий, сопровождающих ХОЗЛ и значительно ухудшающих прогноз.

Более высокий уровень летальности при данной сочетанной патологии может быть обусловлен напряженностью процессов деструкции соединительной ткани и фиброза вследствие хронического воспаления, которое приводит к нарушению обменных процессов в соединительной ткани стенки бронхов. Несмотря на то, что много исследований посвящено изучению роли различных белков, факторов роста и сигнальных молекул при ХОЗЛ [3,4], значение самих компонентов соединительной ткани остается невыясненным. А ведь именно внеклеточный матрикс играет значительную роль в организации структуры и функционировании легких – составляет основу интерстиция между эндотелием капилляров и альвеолярным эпителием, обеспечивает эффективный газообмен и эластичность ткани легкого, контролирует пролиферацию клеток путем взаимодействия с факторами роста и клеточными рецепторами [5, 6]. К основным компонентам внеклеточного матрикса относятся гликозаминогликаны (ГАГ), среди которых различают несulfатированные, низко- и высоко-сulfатированные хондроитинсульфаты (ХС). К sulfатированным ХС относят хондроитин-6-сульфаты, хондроитин-4-сульфаты, кератансульфаты, дерматан- и гепарансульфаты (ГС). ХС являются ключевыми регуляторами активации и дегградации белков внеклеточного матрикса [7]. Было показано, что ХС активируют

матриксные металлопротеазы, принимающие непосредственное участие в дегградации внеклеточного матрикса различных органов и тканей [8].

Функция ХС зависит от расположения их sulfатных групп. Так, ГС вовлечены в процессы ангиогенеза, клеточной пролиферации и адгезии, регенерации, взаимодействия с различными белками соединительной ткани, факторами роста и цитокинами, значительно определяя их активность [9, 10, 11]. Дерматансульфаты влияют на функции факторов роста, регулируют пролиферацию клеток, активируют сериновые протеазы [12]. Кератансульфаты преобладают в секрете дыхательных путей [13], однако их значение остается не ясным.

Все классы ГАГ представлены в ткани легкого, преобладающими среди которых являются гепарансульфаты (40 – 60%) и хондроитинсульфаты / кератансульфаты (31%) [14]. Ежедневно происходит обновление 10% внеклеточного матрикса легочного интерстиция, свидетельствуя, что даже малые изменения в его метаболизме с течением времени приведут к значительным морфологическим изменениям в легких [15].

Изменения в метаболизме внеклеточного матрикса активно изучается в последнее время при легочной патологии [16]. При идиопатическом фиброзирующем альвеолите отмечено, что в легочной ткани, а также легочных артериях преобладают несulfатированные ГАГ, в то время как содержание ХС, ГС, дерматансульфатов и кератансульфатов оказалось значительно снижено [17]. Снижение уровня общих ГАГ с диспропорцией их фракций в сторону повышения хондроитинсульфатов отмечено у детей с новой формой бронхолегочной дисплазии [18]. При ХОЗЛ исследуются изменения в активности молекул внеклеточного матрикса, определено их несомненное участие в патогенезе заболевания, изменении структуры межклеточного вещества и утрате нормального функционирования ткани легкого [19, 20]. Сообщается о способности блокировать бронхиальную обструкцию как несulfатированных (гиалуроновая кислота) [21], так и sulfатированных фракций ГАГ

(гепарин) [22]. А у хондроитин-4-сульфата отмечены антиоксидантные и противовоспалительные свойства [23].

При АГ также отмечено изменение внеклеточного матрикса кровеносных сосудов в ответ на повышение кровяного давления в виде увеличения количества хондроитин-4-сульфатных или хондроитин-6-сульфатных цепей. Усиление сосудистого внеклеточного матрикса в течение длительного периода приводит к повышению жесткости сосудов, что в свою очередь приводит к повышению артериального давления. Dieter Cullmann и Gunther Burgard впервые применили гиалуронидазу для лечения АГ и сердечной недостаточности с целью разрушения чрезмерно усиленного внеклеточного матрикса кровеносных сосудов [24], и предпочтительно – хондроитин-4-сульфатных и/или хондроитин-

6-сульфатных цепей, что в конечном итоге приводило к большей пластичности сосудистой системы и уменьшению артериального давления. Сообщается и о положительном эффекте применения хондроитинсульфата при артериальной гипертензии [25].

Таким образом, коморбидность и очевидные изменения состояния межклеточного матрикса при ХОЗЛ и АГ предполагают углубленное изучение обмена соединительной ткани при этой сочетанной кардиопульмональной патологии.

Цель: изучить особенности изменений обмена веществ соединительной ткани в сыворотке крови при прогрессировании бронхообструкции у больных ХОЗЛ в сочетании с АГ и определить характер их взаимосвязи с параметрами функции внешнего дыхания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование является диагностическим по типу «случай-контроль». Критерии включения пациентов в исследование: больные в возрасте от 45 до 74 лет; пациенты с диагнозом ХОЗЛ II и III степени тяжести бронхиальной обструкции и сопутствующей АГ. Критерии исключения пациентов из исследования: больные ХОЗЛ без сопутствующей АГ; больные ХОЗЛ IV степени тяжести бронхиальной обструкции; больные с вторичной легочной гипертензией, обусловленной заболеваниями сердца, системы легочной артерии, гипоксией и/или гиперкапнией; больные с хроническим декомпенсированным легочным сердцем.

Обследовано 62 больных (40 мужчин и 22 женщины) с АГ в сочетании с ХОЗЛ. Установление диагноза АГ было проведено согласно критериям, рекомендованным в 2013 году Европейским обществом гипертензии (ESH) / Европейским обществом кардиологов (ESC) [26], ХОЗЛ – согласно рекомендациям GOLD [27]. Средний возраст больных составил $70,2 \pm 3,22$ года. В I группу вошли пациенты с АГ и ХОЗЛ II степени тяжести бронхиальной обструкции (АГ и ХОЗЛ II) – 32 человека, во 2 группу – пациенты с АГ и ХОЗЛ III степени тяжести бронхиальной обструкции (АГ и ХОЗЛ III) – 30 человек. Контрольную группу составили 15 лиц без ХОЗЛ и АГ, сопоставимых по полу и возрасту.

Функция внешнего дыхания (ФВД) определялась методом спирометрии, при анализе которой были выделены следующие параметры: объем форсированного

выдоха за первую секунду (ОФВ₁, л), жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л), индекс Тиффно, %, который определялся по формуле $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} \cdot 100\%$, максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 25% (МОС 25, л/мин), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 50% (МОС 50, л/мин), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 75% (МОС 75, л/мин).

Биохимическое исследование маркеров метаболизма внеклеточного матрикса в сыворотке крови включало определение гликопротеинов (ГП), хондроитинсульфатов (ХС), общих ГАГ и их фракционного состава. Общий уровень ГАГ в сыворотке крови определяли орциновым методом с разделением на фракции по методике М.Р. Штерн и соавт. (при этом I фракция включала хондроитин-6-сульфаты, II – хондроитин-4-сульфаты и дерматансульфаты, III – кератан- и гепарансульфаты) [28]. ГП определяли по модифицированному методу Штейнберг-Доценко [29], ХС – по методу Nemeth-Csoka в модификации Л.И.Слуцкого [30].

Статистическая обработка данных производилась с помощью программ Statistica for Windows 10.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Сравнение выборок проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, корреляция – по методике Пирсона. Достоверными считались значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных АГ в сочетании с ХОЗЛ II – III степени бронхиальной обструкции отмечалось значительное снижение исследуемых показателей ФВД, более выраженное при III степени бронхиальной обструкции. Так, отмечено снижение ОФВ₁ при ХОЗЛ II степени бронхиальной обструкции и АГ до $1,86 \pm 0,17$ л, а при ХОЗЛ III степени бронхиальной обструкции и АГ – до $1,4 \pm 0,11$ л, что на 36% и 52% меньше относительно контрольной группы. Средняя величина показателя ЖЕЛ при ХОЗЛ II и АГ составила $2,4 \pm 0,12$ л, а при ХОЗЛ III и АГ – $1,8 \pm 0,08$ л, что соответственно на 24% и 43% меньше

группы контроля. Индекс Тиффно при ХОЗЛ II и АГ составил 65,2%, а при ХОЗЛ III и АГ – 40,7% ($p < 0,05$).

Также в сравнении с группой контроля отмечено выраженное снижение МОС 25 – на 54% (при ХОЗЛ II и АГ) и 64% (при ХОЗЛ III и АГ), МОС 50 – на 63% (при ХОЗЛ II и АГ) и 72% (при ХОЗЛ III и АГ) и МОС 75 – на 66% (при ХОЗЛ II и АГ) и 80% (при ХОЗЛ III и АГ).

Получены значительные изменения в показателях обмена внеклеточного матрикса у данной категории больных (Табл. 1).

Таблица 1. Содержание гликопротеинов, хондроитинсульфатов, общих гликозаминогликанов и их фракций в сыворотке крови больных хроническим обструктивным заболеванием легких и артериальной гипертензией, ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля (n = 15)	АГ и ХОЗЛ II - III ст. (n = 62)	АГ и ХОЗЛ II ст. (n = 32)	АГ и ХОЗЛ III ст. (n = 30)
Хондроитин-сульфаты (г/л)	0,087 ± 0,011	0,23 ± 0,022*	0,26 ± 0,02*	0,22 ± 0,023*/**
Глико-протеины (г/л)	0,35 ± 0,013	0,62 ± 0,05*	0,51 ± 0,024*	0,74 ± 0,08*/**
Общие ГАГ (г/л)	0,11 ± 0,007	0,113 ± 0,004	0,107 ± 0,002	0,115 ± 0,003*/**
I- фракция (г/л)	0,055 ± 0,001	0,073 ± 0,001*	0,068 ± 0,001*	0,076 ± 0,002*/**
II- фракция (г/л)	0,035 ± 0,002	0,024 ± 0,001*	0,022 ± 0,001*	0,026 ± 0,001*/**
III- фракция (г/л)	0,025 ± 0,007	0,016 ± 0,002*	0,017 ± 0,002*	0,013 ± 0,001*/**

Примечание: * – отличие от показателей контрольной группы ($p < 0,05$); ** – отличие от показателей группы АГ и ХОЗЛ II ст. ($p < 0,05$).

В группе больных ХОЗЛ и АГ по сравнению с группой контроля отмечено достоверное увеличение уровня ХС до 0,230 г/л и ГП – до 0,62 г/л. Содержание общих ГАГ достоверно не отличалось от группы контроля. При анализе фракционного состава ГАГ наблюдалось увеличение уровня хондроитин-6-сульфатов (I фракции) на 25% в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) и снижение хондроитин-4-сульфатов на 31% и гепаран-

сульфатов на 36% ($p < 0,05$).

При прогрессировании от II к III степени бронхиальной обструкции наблюдалось относительное увеличение уровня суммарных ГАГ на 7% ($p < 0,05$) и снижение ХС на 15% ($p < 0,05$). Отмечено повышение уровня ГП на 37% ($p < 0,05$) по мере прогрессирования бронхообструкции ($p < 0,05$) (рис. 1).

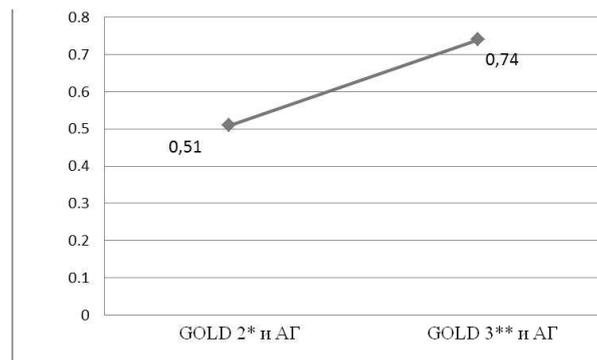


Рис.1 Медиана гликопротеинов в сыворотке крови больных хроническим обструктивным заболеванием легких и артериальной гипертензией.

Пояснение к рисунку:

* GOLD 2 и АГ – больные артериальной гипертензией и хроническим обструктивным заболеванием легких II степени бронхиальной обструкции.

** GOLD 3 и АГ – больные артериальной гипертензией и хроническим обструктивным заболеванием легких III степени бронхиальной обструкции.

При этом, изменялось фракционное соотношение ГАГ. Так, отмечалась увеличение I фракции ГАГ на 11% ($p < 0,05$) и II фракции на 15%, не достигшее значений контрольной группы, а также снижение III фракции ГАГ на 24% ($p < 0,05$).

Выявлена прямая корреляционная связь ХС с ОФВ1 ($r = 0,31$; $p < 0,05$) и МОС 50 ($r = 0,38$; $p < 0,05$).

ГП, отражающие активность воспалительного процесса, показали наличие слабой и средней отрицательной корреляции с МОС 50 ($r = -0,38$; $p < 0,05$) и МОС 75 ($r = -0,51$; $p < 0,05$).

Выявлены прямые корреляционные связи средней и сильной связи между ГС и ОФВ1 ($r = 0,71$; $p < 0,05$), МОС 25 ($r = 0,58$; $p < 0,05$) и МОС 50 ($r = 0,46$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверное повышение абсолютного количества составляющих компонентов межклеточного вещества – ХС и ГП, выявленное у больных ХОЗЛ и АГ вне зависимости от стадии ХОЗЛ, может быть обусловлено наличием воспалительного процесса, деградацией вне-

клеточного матрикса и накоплением ХС.

ХС образуют временный матрикс, обеспечивают правильное расположение коллагена и более быстрое замещение области поражения на соединительную ткань. При увеличении ХС в легких временный

матрикс строится со значительной активацией коллагена, особенностью которого является отсутствие структуризации и формирование более грубого фиброза [18]. В связи с этим снижение сыровоточного уровня ХС при прогрессировании бронхообструкции может быть обусловлено накоплением их в ткани легкого с последующим ее фиброзированием.

Наличие корреляции I фракции ГАГ с параметрами ФВД указывает на участие I фракции в патогенезе обструкции легких и снижении функции внешнего дыхания при ХОЗЛ и АГ.

Среди ГАГ интерес представляют также низкосульфатированные (II фракция) и высокосульфатированные фракции (III фракция), так как они составляют структурный компонент каркаса бронхов. Неслучайно, снижение ГС в сыворотке крови изучаемой категории больных прямо коррелировало со снижением параметров ФВД.

Именно ГС в последнее время стали предметом активного изучения при легочной патологии [10]. Ранее было обнаружено, что ГС оказывают протективное действие в отношении протеолиза коллагена и эластина, обеспечивают эластичность альвеолярной стенки, связывают различные классы специфических белков,

вовлеченных в патогенез развития эмфиземы. В подтверждение этому, van Straaten et al. в ткани легкого больных с тяжелой эмфиземой отметили значительное снижение содержания ГС, приводящее к потере эластичности ткани легкого и в последующем обструкции [31], а специфическое подавление синтеза ГС в эксперименте приводило к развитию эмфиземы у млекопитающих [10].

Снижение уровня ГС в сыворотке крови больных ХОЗЛ и АГ может свидетельствовать о нарушении процесса их синтеза, а достоверное их снижение при прогрессировании бронхообструкции является неблагоприятным признаком и предрасполагает к развитию эмфиземы. Полученные изменения содержания ГАГ в сыворотке больных ХОЗЛ и АГ и их взаимосвязь с параметрами ФВД отражают активизацию механизмов воспаления, деструкции и фиброгенеза в экстрацеллюлярном матриксе легких. Поэтому определение сыровоточной концентрации ГП, ХС и фракционного состава ГАГ могут служить диагностическими маркерами нарушений метаболизма соединительной ткани в легких и иметь важное клинико-диагностическое и прогностическое значение.

ВЫВОДЫ

У больных ХОЗЛ и АГ происходят воспалительные и деструктивные изменения в основном веществе соединительной ткани, что проявляется повышением уровня гликопротеинов, хондроитинсульфатов и хондроитин-6-сульфатов в сыворотке крови. Сочетание ХОЗЛ и АГ характеризуется дефицитом хондроитин-4-сульфатов и гепарансульфатов в сыворотке крови, при

этом прогрессирование ХОЗЛ сопровождается увеличением уровня хондроитин-6-сульфатов и хондроитин-4-сульфатов и снижением уровня гепаран-кератансульфатов, что коррелирует со степенью бронхообструкции и отражает активацию процессов дегградации и фиброза в экстрацеллюлярного матриксе легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Adrien Dixmier et al. Comorbidities of COPD, *Eur Respir Rev*, 2013, No.22(130), pp.454-75.
2. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study, *BMC Fam Pract*, 2013, No.14, pp.11.
3. Papakonstantinou E, Karakiulakis G. The 'sweet' and 'bitter' involvement of glycosaminoglycans in lung diseases: pharmacotherapeutic relevance, *GBr J Pharmacol*, 2009, No.157(7), pp.1111-1127.
4. Postma DS, Timens W. Remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease, *Proc Am Thorac Soc*, 2006, No.3(5), pp.434-439.
5. Suki B, Ito S, Stamenovic D, Lutchen KR, Ingenito EP. Biomechanics of the lung parenchyma: critical roles of collagen and mechanical forces, *J Appl Physio*, 2005, No.98(5), pp.1892-1899.
6. West JB, Mathieu-Costello O. Structure, strength, failure, and remodeling of the pulmonary blood-gas barrier, *Annu Rev Physiol*, 1999, No.61, pp. 543-572.
7. Rodriguez E, Roland SK, Plaas A, Roughley PJ. The glycosaminoglycan attachment regions of human aggrecan, *J Biol Chem*, 2006, No.281(27), pp.18444-18450.
8. Tu G, Xu W, Huang H, Li S. Progress in the development of matrix metalloproteinase inhibitors, *Curr Med Chem*, 2008, No.15(14), pp.1388-1395.
9. Handel TM, Johnson Z, Crown SE, et al. Regulation of protein function by glycosaminoglycans as exemplified by chemokines, *Annu Rev Biochem*, 2005, No.74, pp.385-410.
10. Smits NC, Shworak NW, Dekhuijzen PN, van Kuppevelt TH. Heparan sulfates in the lung: structure, diversity, and role in pulmonary emphysema, *Anat Rec*, 2010, No.293(6), pp.955-967.
11. Whitelock JM and Iozzo RV. Heparan sulfate: a complex polymer charged with biological activity, *Chem Rev*, 2005, No.105(7), pp. 2745-2764.
12. Saito A, Munakata H. Analysis of plasma proteins that bind to glycosaminoglycans, *Biochim Biophys Acta*, 2007, No.1770(2), pp.241-246.
13. Monzon ME, Casalino-Matsuda SM, Forteza RM. Identification of glycosaminoglycans in human airway secretions, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 34(2), pp.135-141.
14. Frevort CW and Sannes PL. Matrix proteoglycans as effector molecules for epithelial cell function, *Eur Respir Rev*, 2005, No.14(97), pp.137-144.

15. McAnulty RJ, Laurent GJ. Collagen synthesis and degradation in vivo. Evidence for rapid rates of collagen turnover with extensive degradation of newly synthesized collagen in tissues of the adult rat, *Coll Relat Res*, 1987, No.7(2), pp.93-104.
16. Laurent GJ, Chambers RC, Hill MR, McAnulty RJ. Regulation of matrix turnover: fibroblasts, forces, factors and fibrosis, *Biochem Soc Trans*, 2007, No.35(4), pp.647-651.
17. Papakonstantinou E, Klangas I, Kouri F, et al. Lung fibrosis is associated with a significant increase of hyaluronic acid in the lung, *Eur Resp J*, 2006, No.28, pp.604.
18. Logvinova O.L., Senatorova A.S. Intersticial'nye markery neblagoprijatnogo prognoza novoj formy bronholegochnoj displazii v aspekte prodolzhashhhegosja ontogeneza legkih (Interstitial markers of poor prognosis of a new form of bronchopulmonary dysplasia in terms of ongoing lung ontogenesis), *Mezhdunarodnyj zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii*, 2013, No.4(1), pp.101-108.
19. Kapustnik V.A., Arhipkina O.L. Analiz dinamiki pokazatelej metabolicheskikh izmenenij v soedinitel'noj tkani i mikrojelementnogo statusa u bol'nyh vibracionnoj bolezni'ju v sochetanii s hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih (Analysis of indicators of metabolic changes in the connective tissue and trace element status in patients with vibration disease combined with chronic obstructive pulmonary disease), *Ekspperimental'na ta klinichna medicina*, 2009, No.4, pp.151-157.
20. Vahrushev Ja.M., Sharaev P.N., Ermakov G.I. Kliniko-metabolicheskaja ocenka jeffektivnosti bazisnoj terapii pacientov s hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih (Clinical and metabolic assessment of the effectiveness of the basic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease), *Pul'monologija*, 2010, No.2, pp.65-70.
21. Scuri M, Abraham WM, Botvinnikova Y, Forteza R. Hyaluronic acid blocks porcine pancreatic elastase (PPE)-induced bronchoconstriction in sheep, *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, No.164(10), pp.1855-1859.
22. Lerner I, Baraz L, Pikarsky E, et al. Function of heparanase in prostate tumorigenesis: potential for therapy, *Clin Cancer Res*, 2008, No.14(3), pp.668-676.
23. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Chondroitin-4-sulphate reduced oxidative injury in caerulein-induced pancreatitis in mice: the involvement of NF-kappa B translocation and apoptosis activation, *Exp Biol Med*, 2008, No.233(6), pp.741-752.
24. Cullmann D, Burgard G. Use of Hyaluronidase for the Prevention or Treatment of Arterial Hypertension or Cardiac Insufficiency. Patent US № 20100092450, 2010.
25. Badokin V.V. Klinicheskaja ocenka farmakologicheskoi aktivnosti preparata hondrodita sul'fat (Clinical evaluation of the pharmacological activity of the drug chondrodite sulfate), *Lechashhij vrach*, 2012, No.10, pp.92-95.
26. 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), *J Hypertens*, 2013, No.31(7), pp.1281-1357.
27. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. <http://www.goldcopd.org>.
28. Sposob opredelenija geksozaminoglikansul'fatov v syvorotke krovi (A method for determining serum geksozaminoglikansulfat): a. s. 960626 SSSR, MKI3 G 09 N 23/28. M.R. Shtern, O.P. Timoshenko, F.S. Leont'eva, G.F. Kljueva.–№ 2998857/28–13; zajavl. 23.10.80; opubl. 23.09.82. Bjul. No. 35.
29. Gorjachkovskij A. M. Klinicheskaja biohimija (clinical Chemistry), Odessa,1998, 603p.
30. Levchenko V.I., Novozhits'ka Ju.M., Sahnjuk V.V. [ta in.] Biohimichni metodi doslidzhennja krovi hvorih. Metodichni rekomendacii dlja likariv himiko–toksikologichnih viddiliv derzhavnih laboratorij veterinarnoï medicini Ukraïni (Biochemical methods blood of patients. Guidelines for doctors chemical and toxicological department of state veterinary medicine laboratories Ukraine), Kiïv, Rajduga, 2004, 104 p.
31. van Straaten JF, Coers W, Noordhoek JA, et al. Proteoglycan changes in the extracellular matrix of lung tissue from patients with pulmonary emphysema, *Mod Pathol*, 1999, No.12, pp.697–705.