



А. Е. Березин, Т. А. Самура

ГАЛЕКТИН-3 КАК ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ИНДИКАТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: галектин-3, сердечная недостаточность, клинические исходы, диагностическая и прогностическая ценность.

Показаны перспективы использования галектина-3 как диагностического и прогностического биологического маркера сердечной недостаточности. Приведены преимущества и недостатки галектина-3 по сравнению с другими индикаторами кардиоваскулярного риска у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью, а также результаты основных клинических исследований, посвященных этому вопросу.

Галектин-3 як фенотипічний індикатор кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із серцевою недостатністю

О. С. Березин, Т. А. Самура

Показано перспективи використання галектина-3 як діагностичного та прогностичного біологічного маркера серцевої недостатності. Наведено переваги і недоліки галектина-3 у порівнянні з іншими індикаторами кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із гострою та хронічною серцевою недостатністю, а також результати основних клінічних досліджень, що присвячено порушеному питанню.

Ключові слова: галектин-3, серцева недостатність, клінічні наслідки, діагностична та прогностична цінність.

Galectin-3 as a phenotypicall indicator of cardiovascular risk in patients with heart failure

A. E. Berezin, T. A. Samura

The review is devoted to the prospects of the galectin-3 use as a diagnostic and prognostic biomarker for heart failure. The advantages and disadvantages of galectin-3 in compared with other indicators of cardiovascular risk in patients with acute and chronic heart failure are considered. The results of the main clinical trials that clarified this subject are discussed.

Key words: galectin-3, heart failure, clinical outcomes, diagnostic and prognostic value.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые современной кардиологией в профилактике и лечении сердечной недостаточности (СН), она остается фактически фатальной стадией любого кардиоваскулярного заболевания [18]. Уровень смертности больных с СН остается недопустимо высоким, даже несмотря на использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторов, антагонистов минерал-кортикоидных рецепторов и антагонистов рецепторов к ангиотензину-2 в рекомендованных дозах [10]. В связи с этим стратегия, направленная на стратификацию пациентов в группу высокого риска возникновения и прогрессирования СН, особенно актуальна. С этой целью предпринимаются попытки индивидуализации оценки риска на основе ряда фенотипических особенностей, среди них и выраженность процессов кардиоваскулярного ремоделирования, которая занимает особое место в связи с существованием доказательств их взаимосвязи с величинами сердечно-сосудистой и общей смерти как в общей популяции, так и среди пациентов с документированной дисфункцией миокарда [35]. Учитывая, что интенсивность ремоделирования сердца и сосудов сопряжена с появлением низкоинтенсивной провоспалительной активации и реализуется путем вовлечения промитотических, прооксидантных, фибропластических и нейрогуморальных факторов, одним из методов, позволяющих оценить вклад этих процессов в эволюцию СН, является использование молекулярных биологических индикаторов [49].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить перспективы использования галектина-3 как биологического маркера развития сердечной недостаточности.

Физиологическое значение системы галектинов

Галектины относятся к семейству лектинов, связывающих β-галактозиды, и широко представлены в клетках позвоночных животных. К настоящему времени уже идентифицированы 15 членов этого обширного семейства, играющих важную роль в регуляции внутриклеточного метаболизма [11]. Все представители галектинов состоят из полипептидного участка, содержащего последовательность из 70–130 аминокислот, связанных с одним или несколькими углеводными остатками посредством специфического домена CRD (carbohydrate-recognition domain). Изоформы 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14 и 15 содержат только один домен CRD, другие представители этого семейства имеют два гомологичных домена CRD в составе одной полипептидной цепи (изоформы 4, 6, 8, 9 и 12).

Внутриклеточно галектины компартиментализированы в цитоплазме, хотя небольшой пул содержится и в ядре [3]. Молекулы практически всех изоформ могут подвергаться активной внешней секреции аппаратом Гольджи [15]. Кроме того, описана способность галектина-3 к транслоцированию из цитоплазмы в ядро. С последним механизмом, в частности, связывают его способность к индукции пролиферации клетки и ее органелл [38]. Биологическая роль галектинов состоит в связывании на поверхности клеток антигенов с их рецепторами путем формирования липополисахаридного комплекса, а также в трансдукции внеклеточного сигнала за счет связывания внутриклеточного лиганда [30].



Необходимо отметить, что галектины проявляют наиболее высокую аффинность к лактозе и N-ацетиллактозамину. Вместе с тем, некоторые лиганды, содержащие N-ацетиллактозы, способны использовать ряд изоформ галектинов, например, галектин-3 как рецептор, хотя отсутствуют специфические рецепторы для самих галектинов независимо от вида изоформ [32]. Таким образом, широкое представительство галектинов в различных тканях опосредуется универсальным механизмом вовлечения их в процессы воспаления, клеточного роста, иммунного ответа и апоптоза.

Биологическая роль галектина-3

Галектин-3 широко экспрессируется на поверхности мембран различных клеток, включая макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы, мастоциты, а также идентифицируется в составе тканей легких, селезенки, желудочно-кишечного тракта, надпочечников, мочеточников, яичников [27,44]. Молекула галектина-3 имеет молекулярную массу в пределах 31 кДа, включает нелейциновый фрагмент (около 120 аминокислотных остатков), соединенный с доменом CRD, и не содержит специфической сигнальной последовательности аминокислот [53].

Благодаря особенностям пространственной конфигурации и химической структуры галектин-3 обладает способностью к распознаванию молекул углеводов и коллаген-подобных доменов, что позволяет взаимодействовать с широким спектром внеклеточных матриксных протеинов, сахаров, N-ацетиллактозов, а также негликолизированных молекул, таких как мембран-ассоциированные (CD11b/CD18 макрофагов) и внеклеточные рецепторы (коллаген IV типа). Кроме того, галектин-3 преимущественно связывает матриксные гликолизированные протеины, включая ламинин, фибронектин и тенасцин [40].

В физиологических условиях содержание галектина-3 в почках, сердце, мозге, поджелудочной железе и печени минимально [27]. В ряде экспериментальных исследований установили, что содержание циркулирующего галектина-3, а также экспрессия последнего в тканях сердца и сосудов существенно возрастают при различных физиологических и патологических состояниях, в частности, при гипертрофии, гиперплазии, воспалительном ответе, опухолевом росте [44]. Установлено, что галектин-3 способен оказывать внутри- и внеклеточные эффекты, которые, в свою очередь, опосредуются различными сигнальными системами. Так, посредством связывания с поверхностным рецептором Fcγ макрофагов модулирует фагоцитоз, а также принимает активное участие в регулировании процессов апоптоза активированных Т-лимфоцитов, пролиферации и синтеза экстраклеточного матрикса в различных тканях за счет активации фибробластов и миофибробластов [40,43]. Последний эффект реализуется после транслокации галектина-3 в цитоплазму клетки-мишени с последующим непосредственным взаимодействием с сигнальной молекулой тетрапептида N-ацетил-Ser-Asp-Lys-Pro (ас-SDKP), который деградирует при участии АПФ [23,41,53]. Получены данные о способности галектина-3 регулировать интенсивность процессов гликации внутриклеточных протеинов

[4,7,22,39]. Предполагают, что позитивное влияние ИАПФ в отношении реверсии гипертрофии левого желудочка может быть обусловлено снижением тканевой экспрессии ас-SDKP как вторичного мессенджера галектина-3 [24,53]. За счет супрессии накопления конечных продуктов гликации внутриклеточных протеинов путем снижения экспрессии тетрапептида ас-SDKP ИАПФ способны оказывать благоприятное влияние в отношении «жесткости» сосудистой стенки [20,25] и, вероятно, реверсии кардиоваскулярного ремоделирования [47].

С другой стороны, обнаружена тесная взаимосвязь между экспрессией галектина-3 в тканях и интенсивностью продукции внеклеточного коллагена, активностью ряда матриксных металлопротеиназ (ММП), уровнем тромбоспондина-2, остеоонектина, синексина, синдекана и тенасцина. Полагают, что галектин-3 реализует свой промитотический и пролиферативный потенциал через вовлечение молекулы β₁-интегрина [17,28]. При этом внеклеточный галектин-3 оказывает ингибирующее влияние в отношении клеточной пролиферации, а транслоцированный интрацеллюлярно способствует клеточному росту и дифференциации. Этот эффект не специфичен для определенных тканей и носит универсальный характер, а модулированный галектином-3 фиброз и клеточная пролиферация обнаруживаются в сердце, почках, печени, гонадах [22,23,45].

Предполагается, что галектин-3 является интегральным протеином, который обеспечивает взаимодействие различных индукторов кардиоваскулярного ремоделирования, таких как трансформирующий фактор роста-β, интерферон-γ, ангиотензин-2 и альдостерон [6,16,42].

Таким образом, существуют серьезные теоретические предпосылки для клинического изучения роли галектина-3 как универсального фенотипического маркера провоспалительной активации и пролиферации, – процессов, лежащих в основе кардиального и васкулярного ремоделирования [14].

Результаты основных клинических исследований, посвященных прогностической и диагностической роли галектина-3 у пациентов с сердечной недостаточностью

В ходе клинических исследований установлено, что экспрессия галектина-3 возрастает у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ независимо от этиологии СН [13], что послужило поводом рассматривать плазменное содержание галектина-3 как ее маркер [29,31]. Вместе с тем, диагностическая ценность элевации NT-pro-MHUP для острой СН при проведении ROC-анализа (Receiver operating characteristic) оказалась выше, чем у галектина-3 (площади под кривой для NT-pro-MHUP и галектина-3 составили 0,94, P<0,0001 и 0,72, P<0,0001 соответственно). Различия между показателями диагностической ценности для указанных величин достигли статистической значимости (P<0,0001). Напротив, предсказуемая ценность краткосрочного прогноза с учетом всех случаев повторной госпитализации вследствие прогрессирования СН, величины общей и кардиоваскулярной смерти для галектина-3 оказалась выше, по сравнению с таковой у NT-pro-MHUP (площади под кривой для галектина-3 и NT-pro-MHUP составили 0,74, P=0,0001 и 0,67, P=0,009 соответственно).



В результате исследования R.R. Kimmenade et al. [29] идентифицировали точку разделения для плазменной концентрации галектина-3, свидетельствующую о наличии хронической СН. Она составила 26,88 нг/мл при чувствительности 80% и специфичности 52%. Авторы пришли к заключению, что галектин-3 – более мощный предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с установленным диагнозом СН по сравнению с плазменным содержанием NT-pro-MHUP, но последний превосходит галектин-3 по диагностической ценности.

В последующем H. Milting et al. [36] установили, что среди других маркеров миокардиального фиброза и ремоделирования (тканевой ингибитор ММП-1, тенасцин, остеокальцин, остеокальцин) именно плазменное содержание галектина-3 наиболее коррелировало с риском возникновения смертельного исхода среди больных с тяжелой СН со сниженной ФВ ЛЖ, потребовавшей механической поддержки кровообращения. Вместе с тем, сама эта процедура не оказывала практически никакого влияния на содержание маркеров миокардиального фиброза и ремоделирования, благоприятно отражаясь лишь на концентрации NT-pro-MHUP у пациентов с позитивным ответом на лечение.

Многие исследователи обращали внимание на факт, что, по сравнению с мониторингом циркулирующего уровня NT-pro-MHUP, динамика которого позволяет достаточно эффективно оценивать так называемый «ответ на лечение», серийные измерения уровня галектина-3 в лучшем случае дополняют наши представления о выраженности кардиоваскулярного ремоделирования при условии стабильной функции почек и поддержании адекватного диуреза [8,21]. Действительно, по данным специально спланированного клинического исследования PROTECT (ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy), новых прогностических сведений подобные усилия не приносят [37].

В сравнительно небольшом клиническом исследовании DEAL-HF (Deventer-Alkmaar heart failure study) удалось установить, что циркулирующий уровень галектина-3 действительно обладает достаточно высокой прогностической мощностью в отношении риска наступления смертельного исхода у пациентов с хронической СН III–IV функциональных классов при условии отсутствия прогрессирования заболевания [5]. Еще одно ограничение в оценке предсказывающей ценности галектина-3 – его высокая зависимость от половых, возрастных различий, а также от величины клубочковой фильтрации [46]. Поэтому исследователи вынуждены корректировать полученные данные о прогностической ценности галектина-3 в зависимости от названных факторов [13,34].

Циркулирующий уровень галектина-3 в общей популяции тесно ассоциируется не только с демографическими особенностями, такими как пол и возраст, но и подвергается модификации со стороны традиционных факторов кардиоваскулярного риска (гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, абдоминальное ожирение) [13]. В этой связи элевация циркулирующего уровня галектина-3 в пределах так называемой «серой зоны», соответствующей

10–19 нг/мл, трудно поддается интерпретации [2,21,52]. Этот вывод справедлив как для ранее диагностированной СН [8], так и для тех ситуаций, когда острая или хроническая СН являются результатом недавно возникшей коронарной катастрофы [50,51].

В большинстве клинических исследований, проведенных при участии пациентов различного возраста, половой и этнической принадлежности, в сочетании с метаболическими коморбидными состояниями (сахарный диабет, гиперлипидемия, метаболический синдром, абдоминальное ожирение) подтвержден высокий диагностический потенциал превышения циркулирующего уровня галектина-3 более 19–25 нг/мл в отношении стратификации больных в группу высокого риска наступления неблагоприятных клинических исходов [26]. С другой стороны, 10–15% всех пациентов с манифестной хронической СН имеют циркулирующий уровень галектина-3 менее 10 нг/мл [2], что, учитывая данные исследований CORONA, Val-HeFT и COACH, рассматривают как относительно низкий риск фатальных кардиоваскулярных событий [48].

Последующие исследования в направлении уточнения диагностической ценности галектина-3 привели к формированию мнения, что этот биологический маркер достаточно чувствителен к самому факту существования хронической СН, тогда как его предсказывающая ценность в отношении прогрессирования заболевания или возникновения острой СН, вероятнее всего, минимальны. Ассоциация между циркулирующим уровнем галектина-3 и NT-pro-MHUP обычно не подтверждается несмотря на то, что между обоими маркерами и величиной ФВ ЛЖ подобная взаимосвязь была описана [19,33,36].

Поскольку существование тесной корреляционной взаимосвязи между уровнем галектина-3 и сывороточными маркерами экстрацеллюлярного ремоделирования (аминотерминальный пропептид проколлагена типа I и типа III, ММП-2, тканевой ингибитор ММП-1) у пациентов с дисфункцией ЛЖ подтверждено многими исследователями [13,31], предприняты попытки установить диагностическую и прогностическую ценность галектина-3 у пациентов с диастолической СН [12]. Оказалось, что между циркулирующим уровнем галектина-3, который превышает 19 нг/мл, и риском возникновения впервые диагностированной диастолической СН и смертностью от нее есть тесная прямая ассоциация.

Исследователи не смогли предоставить аргументы, свидетельствующие о необходимости мониторинга уровня галектина-3 в долгосрочной перспективе у пациентов с диастолической СН. Вместе с тем они согласились, что его концентрация представляет собой фенотипический признак, отражающий интенсивность процессов кардиального и васкулярного ремоделирования, который можно использовать для повышения чувствительности традиционных диагностических тестов, определяющих нарушения контрактильной и релаксационной способности миокарда, таких как ФВ ЛЖ или пиковые систолические, ранние и поздние диастолические миокардиальные скорости [12].



В ходе мета-анализа J.M. Cheng et al. [9] пришли к заключению, что параллельное использование широкого спектра биомаркеров (цистатин С, ростковый фактор дифференциации-15, галектин-3) выглядит многообещающе как инструмент прогнозирования клинических исходов у пациентов с хронической СН с сохраненной ФВ ЛЖ. Вместе с тем преимущества мультимаркерной стратегии идентификации риска наступления неблагоприятных клинических исходов у пациентов с различными формами СН еще предстоит установить.

С 2013 года галектин-3 включен в действующее клиническое соглашение по профилактике и лечению СН Американской сердечной ассоциации как дополнительный маркер стратификации пациентов в группу высокого риска возникновения неблагоприятных клинических исходов (смерть и повторная госпитализация) [54].

ВЫВОДЫ

Перспективы использования плазменной концентрации галектина-3 как биологического маркера кардиоваскулярного ремоделирования с высокой предсказующей ценностью в отношении кардиоваскулярной смерти вселяют оптимизм. Однако накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что галектин-3 в большей мере отражает предсуществующий фенотипический уровень провоспалительной активации и фибропластический потенциал. Это серьезно ограничивает возможности биомаркерной стратегии, основанной на оценке циркулирующего пула галектина-3, при прогнозировании вероятности возникновения острой СН или декомпенсации последней. Вероятно, требуются дополнительные исследования в этом направлении, позволяющие уточнить место галектина-3 как предиктора клинических исходов в общей популяции и у пациентов с верифицированными кардиоваскулярными заболеваниями, включая острую и хроническую СН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ahmad T. Galectin-3 in heart failure: more answers or more questions? / T. Ahmad, G.M. Felker // J. Am. Heart Assoc. – 2012. – Vol. 1(5). – P. e004374.
2. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT / I.S. Anand, T.S. Rector, M. Kuskowski et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – Vol. 15(5). – P. 511–518.
3. NMR solution studies of hamster galectin-3 and electron microscopic visualization of surface-adsorbed complexes: evidence for interactions between the N- and C-terminal domains / B. Birdsall, J. Feeney, I.D. Burdett et al. // Biochemistry. – 2001. – Vol. 40. – P. 4859–4866.
4. The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure / R.D. Brown, S.K. Ambler, M.D. Mitchell, C.S. Long // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2005. – Vol. 45. – P. 657–687.
5. Added value of a physician-and-nurse-directed heart failure clinic: results from the Deventer-Alkmaar heart failure study / P.W.F. Bruggink-Andre de la Porte, D.J.A. Lok, D.J. van Veldhuisen et al. // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 819–825.
6. Galectin-3 Mediates Aldosterone-Induced Vascular Fibrosis / L. Calvier, M. Miana, P. Reboul et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2013. – Vol. 33. – P. 67–75.
7. Angiotensin II, mitochondria, cytoskeletal, and extracellular matrix connections: an integrating viewpoint / E.M. Cavanagh, M. Ferder, F. Inserra, L. Ferder // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2009. – Vol. 296. – P. H550–H558.
8. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure / K. Chen, R.J. Jiang, C.Q. Wang et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2013. – Vol. 17(8). – P. 1005–1011.
9. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review [Электронный ресурс] / J.M. Cheng, K.M. Akkerhuis, L.C. Battes et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – Jul 11. – Режим доступа: <http://eurjh.oxfordjournals.org/content/early/2013/07/11/eurjh.fhf106.abstract>.
10. Coats A.J. Inconsistencies in the development of the ESC Clinical Practice Guidelines for Heart Failure [Электронный ресурс] / A.J. Coats, L.G. Shewan // Int. J. Cardiol. – 2013. – Режим доступа: pii: S0167-5273(13)00954-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.045.
11. Cooper D.N. Galectinomics: finding themes in complexity / D.N. Cooper // BiochimBiophysActa. – 2002. – Vol. 1572. – P. 209–231.
12. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction [Электронный ресурс] / R.A. de Boer, F. Edelmann, A. Cohen-Solal et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – May 5. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650131>.
13. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression / R.A. De Boer, A.A. Voors, P. Muntendam et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P. 811–817.
14. Dumic J. Galectin-3: an open-ended story / J. Dumic, S. Dabelic, M. Flogel // Biochim.Biophys.Acta. – 2006. – Vol. 1760. – P. 616–635.
15. Galectins: matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion, migration, and survival / M.T. Elola, C. Wolfenstein-Todel, M.F. Troncoso et al. // Cell Mol. Life Sci. – 2007. – Vol. 64. – P. 1679–1700.
16. Frangogiannis N.G. The immune system and cardiac repair / N.G. Frangogiannis // Pharmacol. Res. – 2008. – Vol. 58. – P. 88–111.
17. Furtak V. Galectin-3 mediates the endocytosis of beta-1 integrins by breast carcinoma cells / V. Furtak, F. Hatcher, J. Ochieng // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – Vol. 289. – P. 845–850.
18. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger et al. // Circulation. – 2013. – Vol. 127(1). – P. e6–e245.
19. Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure / D.M. Gopal, M. Kommineni, N. Ayalon et al. // J. Am. Heart Assoc. – 2012. – Vol. 1(5). – P. e000760.
20. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications / J.W. Hartog, A.A. Voors, S.J. Bakker et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2007. – Vol. 9. – P. 1146–1155.
21. Hartupee J. Positioning of Inflammatory Biomarkers in the Heart Failure Landscape [Электронный ресурс] / J. Hartupee, D.L. Mann // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2013. – May 11. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23666808>.
22. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis / N.C. Henderson, A.C. Mackinnon, S.L. Farnworth et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – P. 5060–5065.
23. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis / N.C. Henderson, A.C. Mackinnon, S.L. Farnworth et al. // Am. J. Pathol. – 2008. – Vol. 172. – P. 288–298.
24. Galectin-3/AGE-receptor 3 knockout mice show accelerated AGE-induced glomerular injury: evidence for a protective role of galectin-3 as an AGE receptor / C. Iacobini, S. Menini, G. Oddi et al. // FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – P. 1773–1775.
25. Development of age-dependent glomerular lesions in galectin-3/AGE-receptor-3 knockout mice / C. Iacobini, G. Oddi, S. Menini



- et al. // *Am. J. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. F611–F621.
26. Serum galectin-3: a risk factor for vascular complications in type 2 diabetes mellitus / Q.H. Jin, Y.F. Lou, T.L. Li et al. // *Chin. Med. J.* – 2013. – Vol. 126 (11). – P. 2109–2115.
27. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues / H. Kim, J. Lee, J.W. Hyun et al. // *Cell. Biol. Int.* – 2007. – 31. – P. 655–662.
28. Cell cycle arrest and inhibition of anoikis by galectin-3 in human breast epithelial cells / H.R. Kim, H.M. Lin, H. Biliran, A. Raz // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 4148–4154.
29. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure / R.R. Kimmenade, J.L. Jr. Januzzi, P.T. Ellinor et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1217–1224.
30. Krześlak A. Galectin-3 as a multifunctional protein / A. Krześlak, A. Lipińska // *Cell Mol. Biol. Lett.* – 2004. – Vol. 9. – P. 305–328.
31. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients / Y.H. Lin, L.Y. Lin, Y.W. Wu et al. // *Clin. Chim. Acta.* – 2009. – Vol. 409. – P. 96–99.
32. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin / Y.H. Liu, M. D'Ambrosio, T.D. Liao et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. H404–H412.
33. Incremental Prognostic Power of Novel Biomarkers (Growth-Differentiation Factor-15, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Galectin-3, and High-Sensitivity Troponin-T) in Patients With Advanced Chronic Heart Failure [Электронный ресурс] / D.J. Lok, I.T. Klip, S.I. Lok et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Jun 29. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23820571>.
34. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study / D.J.A. Lok, P. Van Der Meer, P.W.F. Bruggink-Andre de la Porte et al. // *Clin. Res. Cardiol.* – 2010. – Vol. 99(5). – P. 323–328.
35. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14(8). – P. 803–869.
36. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices / H. Milting, P. Ellinghaus, M. Seewald et al. // *J. Heart Lung Transplant.* – 2008. – Vol. 27. – P. 589–596.
37. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study [Электронный ресурс] / S.R. Motiwala, J. Szymonifka, A. Belcher et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – May 10. – Режим доступа: <http://eurjhf.oxfordjournals.org/content/early/2013/05/09/eurjhf.hft075.abstract>.
38. Characterization of the nuclear import pathways of galectin-3 / S. Nakahara, N. Oka, Y. Wang et al. // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 9995–10006.
39. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis / Y. Nishi, H. Sano, T. Kawashima et al. // *Allergol. Int.* – 2007. – Vol. 56. – P. 57–65.
40. Ochieng J. Extracellular functions of galectin-3 / J. Ochieng, V. Furtak, P. Lukyanov // *Glycoconj J.* – 2004. – Vol. 19. – P. 527–535.
41. N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro inhibits phosphorylation of Smad2 in cardiac fibroblasts / S. Pokharel, S. Rasoul, A.J. Roks et al. // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40. – P. 155–161.
42. Interferon-gamma induces chronic active myocarditis and cardiomyopathy in transgenic mice / K. Reifenberg, H.A. Lehr, M. Torzewski et al. // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171. – P. 463–472.
43. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages / H. Sano, D.K. Hsu, J.R. Apgar et al. // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 389–397.
44. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy / B. Schroen, S. Heymans, U. Sharma et al. // *Circ Res.* – 2004. – Vol. 95. – P. 515–522.
45. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction / U.C. Sharma, S. Pokharel, T.J. Brakel et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110(19). – P. 3121–3128.
46. Differential associations between renal function and «modifiable» risk factors in patients with chronic heart failure / T.D.J. Smilde, K. Damman, P. Van der Harst et al. // *Clin. Res. Cardiol.* – 2009. – Vol. 98. – P. 121–129.
47. Tellez-Sanz R. Human Galectin-3 Selective and High Affinity Inhibitors. Present State and Future Perspectives [Электронный ресурс] / R. Tellez-Sanz, L. Garcia-Fuentes, A. Vargas-Berenguel // *Curr. Med. Chem.* – 2013. – Jun 25. – Режим доступа: <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cmc/2013/00000020/00000024/art00004>.
48. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH / A.R. van der Velde, L. Gullestad, T. Ueland et al. // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6(2). – P. 219–226.
49. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations / R.S. Vasan // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 2335–2362.
50. Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction / R.A. Weir, C.J. Petrie, C.A. Murphy et al. // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6 (3). – P. 492–498.
51. Galectin-3 and the Development of Heart Failure after Acute Coronary Syndrome: Pilot Experience from PROVE IT-TIMI 22 / E. Wilson Grandin, P. Jarolim, S.A. Murphy et al. // *Clin. Chemistry.* – 2012. – Vol. 58. – № 1. – P. 267–273.
52. Wu A.H. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results / A.H. Wu, F. Wians, A. Jaffe // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 165(6). – P. 995–999.
53. Yang R.Y. Galectins: structure, function and therapeutic potential / R.Y. Yang, G.A. Rabinovich, F.T. Liu // *Expert. Rev. Mol. Med.* – 2008. – Vol. 13. – P. e17–e39.
54. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Электронный ресурс] / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al. // *Circulation.* – 2013. – Jun 5. [in press].

Сведения об авторах:

Березин А.Е., д. мед. н., профессор каф. внутренних болезней 2 ЗГМУ.

Самура Т.А., ассистент каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологи ЗГМУ.

Поступила в редакцию 06.08.2013 г.