

К.А. ГЯМДЖЯН<sup>1</sup>, В.Г. КУКЕС<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, академик РАН, М.Л. МАКСИМОВ<sup>2</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГАЛЕКТИНА-3

## У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**Актуальность.** В настоящее время остается актуальной разработка новых биомаркеров, способных служить инструментом мониторинга эффективности фармакотерапии, ранней диагностики заболевания и оценки прогноза клинического исхода заболевания. Целью настоящего исследования являлась оценка клинической ценности определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

**Материалы и методы.** В исследование включены 53 пациента (женщин  $n = 31$ , мужчин  $n = 22$ ) с ХСН II-III ФК NYHA. Средний возраст пациентов составил 71 год (95% ДИ 68,99–74,37). Группу пациентов с ХСН II ФК NYHA составили 14 человек, группу пациентов с ХСН III ФК NYHA – 39. Медиана начального уровня NT-проBNP составила 65,7 пмоль/л, медиана исходного уровня галектина-3 – 8,37 пмоль/л.

**Результаты.** Выявлена взаимосвязь повышенного уровня галектина-3 со сниженной ФВ (%) ( $r = -0,26$ ,  $p = 0,04$ ), повышенным уровнем креатинина ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,04$ ) и повышенным уровнем NT-проBNP плазмы ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,02$ ). С другими клиническими показателями, такими как САД, ДАД, ЧСС, ИМТ, 6-минутный тест, ИММЛЖ, уровень глюкозы, ОХ, СКФ, статистически значимой связи найдено не было. Получена умеренная корреляционная связь между уровнями NT-проBNP и галектина-3 плазмы ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,02$ ). Снижение уровня галектина-3 после проведенного лечения было выявлено у 84,3% пациентов.

**Заключение.** Галектин-3 может служить дополнительным диагностическим биомаркером ХСН.

Частота встречаемости хронической сердечной недостаточности (ХСН) составляет 1–2% популяции в развитых странах, достигая >10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет [1]. Несмотря на значительный прогресс в терапии ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой, достигая 60% у мужчин и 45% у женщин в течение 5 лет после установления первоначального диагноза [2]. В связи с этим разработка новых методов профилактики и лечения ХСН представляет собой актуальную медико-социальную проблему.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, биомаркеры, галектин-3, NT-проBNP.

K.A. GYAMDZHYAN, V.G. KUKES, MD, Prof., RAS acad., M.L. Maksimov, MD, Prof.

<sup>1</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

<sup>2</sup> Scientific Center for Expertise of Medicinal Products, MoH RF, Moscow

### CLINICAL VALUE OF DETERMINING GALECTIN-3 IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

**Relevance:** today, the task of finding new biomarkers that could help monitor the effectiveness of pharmacotherapy, ensuring early diagnosis and predicting the clinical outcome of the disease continues to be relevant.

**Purpose:** the purpose of the study was to assess the clinical value of determining galectin-3 in patients with chronic heart failure (CHF).

**Material and methods:** the study included 53 patients (women  $n = 31$ , men  $n = 22$ ) with CHF II-III FC NYHA. The mean age of patients was 71 (95% CI 68.99-74.37). The group of patients with CHF II NYHA included 14 people, and the group with CHF III NYHA - 39. The median baseline level for NT-proBNP was 65.7 pmol/L, the median baseline for galectin-3 - 8.37 pmol/L.

**Results:** increased levels of galectin-3 correlated with reduced EF (%) ( $R = -0.26$ ,  $p = 0.04$ ), increased serum creatinine ( $r = 0.26$ ,  $p = 0.04$ ) and elevated plasma levels of NT-proBNP ( $r = 0.3$ ,  $p = 0.02$ ). No statistically significant relationship was obtained with other clinical indicators, such as SBP, DBP, heart rate, BMI, the 6-minute test, LVMI, LVM, glucose, TC, GFR. We obtained a moderate correlation between the plasma levels of NT-proBNP and galectin-3 ( $r = 0.3$ ,  $p = 0.02$ ). Reduced levels of galectin-3 after treatment were observed in 84.3% of patients.

**Conclusion.** Galectin-3 can be used as an additional diagnostic biomarker for CHF.

The incidence of congestive heart failure (CHF) is 1–2% among the population in the developed countries reaching >10% in patients aged over 70 years. [1] Despite a significant progress in the treatment of CHF over the past decades, the mortality rate is very high reaching 60% in men and 45% in women after 5 years after the initial diagnosis. [2] Therefore, the development of new methods for the prevention and treatment of CHF is a relevant medical and social problem.

**Keywords:** chronic heart failure, biomarkers, galectin-3, NT-proBNP.

**В** настоящее время разработка новых биомаркеров, способных служить полезным инструментом мониторинга эффективности фармакотерапии (персонализированной медицины), ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов,

остается актуальной. На сегодняшний день в клиническую практику введен лишь один биомаркер ХСН – мозговой натрийуретический пептид (BNP). Последний выделяется кардиомиоцитами желудочков в виде прогормона и уже в кровотоке расщепляется на С-фрагмент (собственно мозговой натрийуретический гормон – BNP) и неактив-

ный N-фрагмент (N-концевой фрагмент предшественника BNP или NT-proBNP) в соотношении 1 : 1. Триггерами для синтеза и секреции BNP являются растяжение стенки миокарда желудочков, желудочковая дилатация и повышение внутрисердечного давления [3, 4].

Галектин-3 принадлежит к семейству  $\beta$ -галактозид-связывающих протеинов. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена галектин-3 связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как тенасцин, фибронектин и ламинин. Галектин-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты. Данные исследований на животных свидетельствуют о ключевой роли галектина-3 в процессах фиброобразования [5–7]. Результаты крупных рандомизированных исследований демонстрируют прогностическую ценность галектина-3 у пациентов с ХСН [8–10].

Данные нескольких когортных исследований свидетельствуют о способности галектина-3 прогнозировать риск развития крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН, таких как смерть и частота госпитализаций [9–11].

Целью настоящего исследования являлась оценка взаимосвязи уровня галектина-3 плазмы с другими клиническими показателями, уровнем NT-proBNP – прогностическим фактором ХСН, широко внедренным в клиническую практику, а также оценка динамики уровней NT-proBNP и галектина-3 до и после проведенной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Предварительному скринингу подверглись 78 пациентов с хронической сердечной недостаточностью в анамнезе, госпитализированных в терапевтическое отделение 23 ГКБ им. Медсантруд г. Москвы с жалобами на острую одышку, задержкой жидкости в организме. В исследование были включены 53 пациента с ХСН II-III ФК NYHA, подтвержденной с помощью комплексного клинико-инструментального обследования (эхокардиографии ЭхоКГ, динамики состояния на фоне проводимой терапии, физикального осмотра). Среди них 31 (58,5%) женщина и 22 (41,5%) мужчины. Средний возраст больных составил 71 год. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом, всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения пациентов являлись: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 18 лет и старше, ХСН II-III NYHA. Критериями исключения являлись наличие онкологических заболеваний в анамнезе менее 5 летней давности, инфаркт миокарда, инсульт, операции на открытом сердце в течение 4 предшествующих недель до включения в исследование, участие пациента в другом исследовании, а также алкоголизм и наркомания.

Соответственно функциональному классу ХСН по NYHA пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу (n = 14) были включены пациенты с ХСН II ФК NYHA, во вторую группу (n = 39) включены пациенты ХСН III ФК NYHA.

Осмотр и лабораторно-инструментальные обследования выполняли до назначения медикаментозной терапии (за исключением терапии на догоспитальном этапе) при поступлении и перед выпиской пациента. Проводился физикальный осмотр, 6-минутный тест ходьбы, ЭхоКГ с измерением стандартных систоло-диастолических показателей, забор крови на общий, биохимический и гормональный анализы. Оценка тяжести состояния производилась по шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю. 2000) [12].

Все пациенты получали стандартную фармакотерапию ХСН, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (БРА),  $\beta_2$ -адреноблокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, петлевые диуретики.

Забор крови для определения концентрации биомаркеров N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и галектина-3 осуществляли всем пациентам при поступлении, через 48 ч пребывания в стационаре. С целью оценки динамики показателей биомаркеров в группе из 12 пациентов в день выписки выполнялся повторный анализ уровня галектина-3 и NT-proBNP плазмы. Забор крови производился в пробирки с ЭДТА. Кровь центрифугировали, полученную плазму замораживали при температуре  $-30^{\circ}\text{C}$ .

Уровень галектина-3 в плазме крови пациентов определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа (Bender MedSystems, США). Уровни NT-proBNP в плазме крови пациентов определялись с помощью набора для иммуноферментного анализа (Biomedica, Gruppe, Австрия).

**Галектин-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты. Данные исследований на животных свидетельствуют о ключевой роли галектина-3 в процессах фиброобразования**

При статистической обработке данных для признаков с распределением, значимо отличающихся от нормального, рассчитывали медиану, квартили и применяли непараметрические методы сравнения несвязанных признаков (Kruskal-Wallis Anova & Median test при количестве сравниваемых групп более двух и Манна – Уитни при сопоставлении двух групп). Для связанных значений применяли критерий Вилкоксона.

При сравнении частот строили таблицы сопряженности признаков. Для расчета p использовали точный критерий Фишера (при небольших объемах групп) и непараметрический критерий  $\chi^2$ . Для частот, характеризующих чувствительность и специфичность, рассчитывали 95% доверительные интервалы.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Проводили корреляционный анализ Пирсона (Спирмена для непараметрических данных) с расчетом коэффициента корреляции и уровня его значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям (артериальная гипертония, наличие ИМ в анамнезе, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность) (табл. 1). При сравнении средних уровней биомаркеров ХСН было выявлено, что уровень галектина-3 в плазме крови больных в группе пациентов с ХСН II ФК NYHA составил 6,85 [3,67; 10,02] нг/мл, в группе ХСН III ФК NYHA – 9,61 [7,75; 12,6] нг/мл. Различия средних уровней галектина-3 в сравниваемых группах было статистически значимым ( $p = 0,02$ ).

**Таблица 1. Исходные характеристики пациентов**

Показатели	ХСН ФК NYHA		p
	II (n = 14)	III (n = 39)	
Возраст	71,21 ± 10,4	71,85 ± 8,03	0,8
Пол муж., % жен., %	35,71 64,29	43,59 56,41	0,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 ± 6,02	28,16 ± 5,14	0,8
САД, мм рт. ст.	142,86 ± 22,42	130,15 ± 19,03	0,05
ДАД, мм рт. ст.	86,79 ± 9,12	77,05 ± 9,5	0,002
ЧСС	79,86 ± 13,4	83,95 ± 16,73	0,4
ШОКС, баллы	4,71 ± 0,73	7,33 ± 1,83	<0,0001
6-минутный тест, м	342,86 ± 90,5	194,28 ± 106,96	<0,0001
ПП, мм	44,5 [49,5; 56,00]	46 [40,00; 54,00]	0,8
ЛП, мм	46,71 ± 8,8	47,0 ± 6,4	0,9
КДР ЛЖ, мм	50,43 ± 7,4	51,4 ± 7,4	0,7
КДО ЛЖ, мл	120,4 ± 34,1	128,1 ± 36,5	0,5
ММЖП, мм	13,5 ± 1,9	12,9 ± 3,0	0,2
ЗС, мм	11,1 ± 2,5	10,6 ± 2,1	0,4
ММЛЖ, мм	203 [187; 240]	203 [180-280]	0,9
ФВ ЛЖ, %	61,86 ± 11,47	51,59 ± 14,62	0,02
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	112,7 ± 30,54	109,59 ± 32,58	0,8
ОХ, ммоль/л	4,97 ± 1,94	4,16 ± 1,12	0,03
Глюкоза, ммоль/л	5,65 ± 1,63	6,83 ± 3,37	0,22
Креатинин, мкмоль/л	92 [82; 116]	111 [87; 135]	0,15
СКФ, мл/мин	59,0 ± 17,84	53,62 ± 18,12	0,93
Галектин-3, нг/мл	6,85 [3,67; 10,02]	9,61 [7,75; 12,6]	0,02
NT-proBNP, пмоль/л	91,56 [43,66; 137,65]	45,83 [20,99; 74,77]	0,03

**Таблица 2. Взаимосвязь клинических показателей с уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы**

Параметры	NT-proBNP, пмоль/л Кoeffициент корреляции Спирмена R	P	Галектин-3, нг/мл Кoeffициент корреляции Спирмена R	p
САД, мм рт. ст.	-0,17	0,2	-0,07	0,6
ДАД, мм рт. ст.	-0,23	0,1	0,06	0,6
ЧСС, уд/мин	0,05	0,7	-0,0001	1,0
ИМТ, кг/м <sup>3</sup>	-0,01	0,9	-0,21	0,1
ШОКС, баллы	-0,46	<b>&lt;0,001</b>	0,08	0,5
6-минутный тест, м	-0,36	0,01	0,07	0,6
ФВ, %	-0,43	<b>&lt;0,001</b>	-0,26	<b>0,04</b>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	0,19	0,2	0,1	0,4
ММЛЖ, г	0,25	0,1	0,09	0,5
ОХ, ммоль/л	-0,19	0,2	0,11	0,4
Глюкоза, ммоль/л	-0,12	0,4	-0,01	0,9
Креатинин, мкмоль/л	0,43	<b>&lt;0,001</b>	0,26	<b>0,04</b>
СКФ, мл/мин	-0,37	<b>0,01</b>	-0,3	0,1
NT-proBNP, пмоль/л	-	-	0,3	<b>0,02</b>

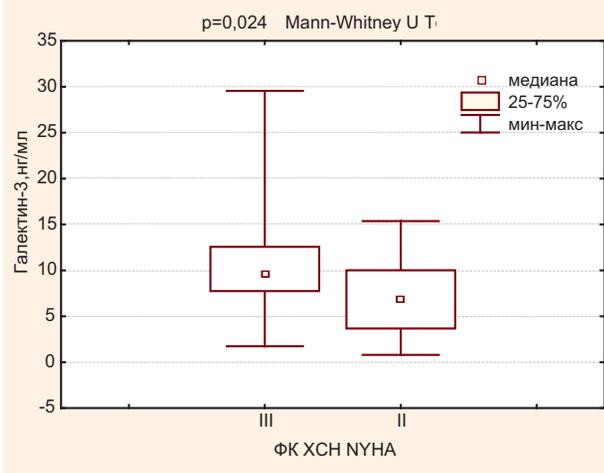
## ВЗАИМОСВЯЗЬ ГАЛЕКТИНА-3 С ДРУГИМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Для пациентов с повышенным уровнем галектина-3 плазмы крови было характерно наличие других факторов риска, таких как более высокий ФК ХСН NYHA (рис. 1), более высокий балл по шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС, модификация Мареева В.Ю., 2000) (рис. 2) При проведении корреляционного анализа Спирмена (для непараметрических данных) с целью оценки взаимосвязи повышенного уровня галектина-3 с другими клиническими факторами слабая, но статистически достоверная связь была получена с ФВ (%) ( $R = -0,26$ ,  $p = 0,04$ ), креатинином плазмы крови ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,04$ ). Как и в ранее опубликованных исследованиях [13], в нашей работе была выявлена корреляция между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,02$ ) (табл. 2). С другими клиническими показателями, такими как САД, ДАД, ЧСС, ИМТ, 6-минутный тест, ИММЛЖ, ММЛЖ, уровень глюкозы, ОХ, СКФ, статистически значимой связи найдено не было.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ С NT-PROBNP

Взаимосвязь повышенного уровня NT-proBNP с негативным прогнозом ХСН продемонстрирована в многочисленных исследованиях и не вызывает сомнений. В нашей работе была выявлена слабая корреляционная связь между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы

**Рисунок 1.** Взаимосвязь уровня галектина-3 плазмы крови с ФК ХСН NYHA



( $r = 0,3, p = 0,02$ ) (табл. 2), что сопоставимо с результатами многоцентрового рандомизированного исследования HF-ACTION и других ранее опубликованных исследований [14, 15].

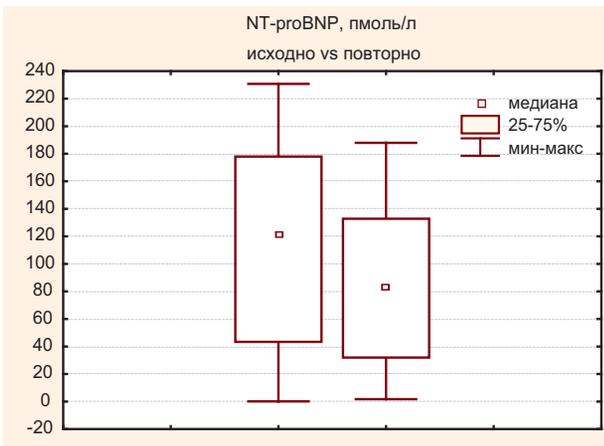
**ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ГАЛЕКТИНА-3 И NT-PROBNP ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ**

Повторное определение уровней галектина-3 и NT-proBNP проводилось в день выписки пациента. После проведенного лечения было установлено достоверное снижение уровня галектина-3 в сравнении с

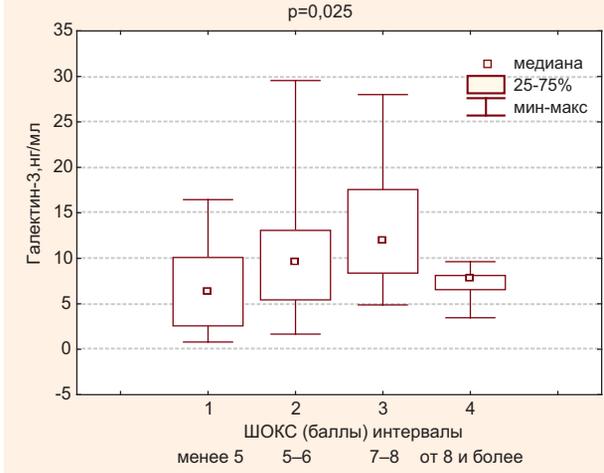
**Таблица 3.** Динамика уровней биомаркеров до и после проведенной терапии

Показатели	До терапии	После терапии	p
NT-proBNP, пмоль/л	121,47 [43,3; 177,88]	82,69 [31,88; 132,66]	0,003
Галектин-3, нг/мл	8,5 (5,21; 15,72)	6,49 [3,36; 12,79]	0,0008

**Рисунок 3.** Динамика уровня NT-proBNP до и после проведенной терапии



**Рисунок 2.** Взаимосвязь уровня галектина-3 плазмы с тяжестью клинического состояния по ШОКС



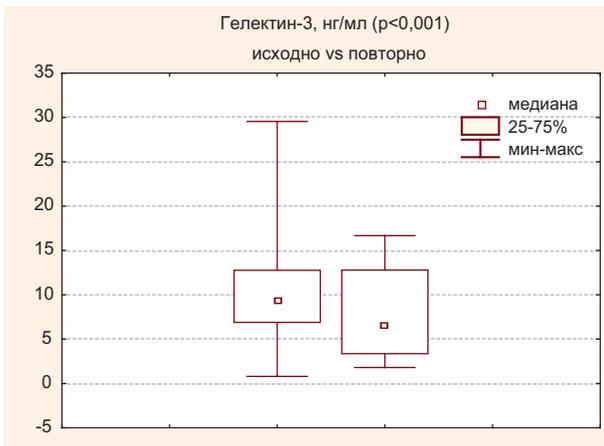
начальным показателем ( $p < 0,001$ ) (табл. 3, рис. 3). Снижение уровня галектина-3 после проведенного лечения было выявлено у 84,3% пациентов. При оценке взаимосвязи уровня галектина-3 с тяжестью клинического состояния по ШОКС после проведенной терапии наблюдалась умеренная прямо-пропорциональная связь ( $r = 0,5, p = 0,1$ ) (рис. 5).

При повторном определении NT-proBNP также было установлено достоверное снижение его уровня NT-proBNP ( $p < 0,003$ ) (рис. 4). Снижение данного показателя после проведенного лечения было выявлено у большинства пациентов (84,2%).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В настоящее время большой интерес представляет изучение новых биологических маркеров ХСН, которые могут служить полезным инструментом для мониторинга эффективности фармакотерапии (персонализированной медицины), ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратеги-

**Рисунок 4.** Динамика уровня галектина-3 до и после проведенной терапии



фикации риска пациентов. На сегодняшний день в клиническую практику введен лишь один биомаркер ХСН – мозговой натрийуретический пептид (BNP). Натрийуретические пептиды вырабатываются в клетках миокарда в ответ на активное растяжение стенки желудочков. Определение уровня BNP и NT-ProBNP используется при скрининге бессимптомной дисфункции желудочков сердца, для определения диагноза и прогноза ХСН, для оценки эффективности терапии. Однако уровни BNP и NT-proBNP обладают достаточно большим межиндивидуальным разбросом значений. Уровень этих биомаркеров повышается в период активной декомпенсации и снижается в ответ на терапию [16].

Важно понимать, что натрийуретические пептиды, в отличие галектина-3, не являются факторами, участвующими в патогенезе ХСН. Галектин-3 принимает непосредственное участие в патогенезе фиброобразования миокарда. Основным стимулом к его секреции макрофагами миокарда является альдостерон. Галектин-3, в свою очередь, передает паракринный сигнал фибробластам и, таким образом, запускает процессы пролиферации фибробластов и депозицию проколлагена 1 [17]. Доказательством вышесказанному является дозозависимое нарастание экспрессии галектина-3 в культуре гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) крыс в ответ на введение альдостерона в течение 24 ч и последующее повышение степени депозиции коллагена I типа в ГМКС крыс. В доклинических исследованиях альдостерон способствовал повышению экспрессии галектина-3 *in vitro* и *in vivo* с помощью воздействия на минералокортикоидные рецепторы ГМКС. Повышенная экспрессия галектина-3, в свою очередь, индуцировала синтез коллагена типа I, что позволяет предположить, что галектин-3 может служить промежуточным звеном в фибротическом ответе альдостерона [18].

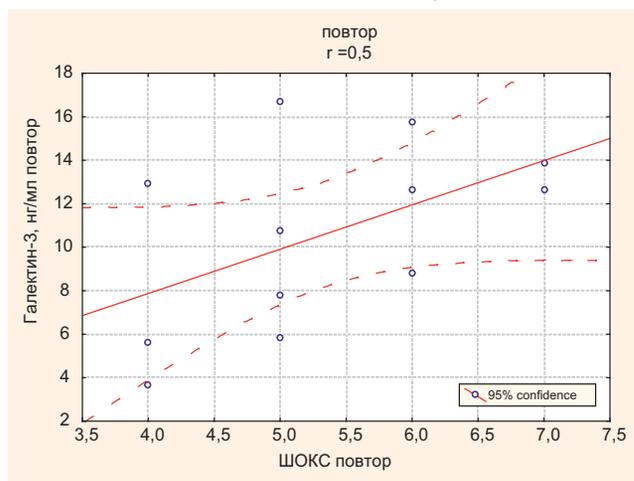
**В настоящее время доступны данные о совместном применении галектина-3 и натрийуретических пептидов у пациентов с ХСН. В комплексной диагностике ХСН определение галектина-3 может являться дополнительным критерием, подтверждающим наличие фиброза миокарда, а также имеющим дополнительное прогностическое значение**

В недавних исследованиях Sharma с соавт. обнаружили повышенный уровень миокардиального галектина-3 у животных с прогрессирующей СН. Ученые также отметили стимуляцию депозиции коллагена и ремоделирование миокарда в ответ на инфузию галектина-3 в полость перикарда [8].

Таким образом, галектин-3 может являться новой терапевтической мишенью для дальнейшего изучения.

Согласно данным исследования DEAL-HF (Deventer-Alkmaar heart failure), галектин-3 не способен отражать эффект проводимой терапии [13]. В исследование были включены 182 пациента с ХСН NYHA III–IV ФК. Корреляции

**Рисунок 5. Взаимосвязь уровня галектина-3 с тяжестью клинического состояния по ШОКС после проведенного лечения**



между динамикой уровня галектина-3 плазмы крови в течение 12 месяцев наблюдения (замеры производились через 3 и 12 месяцев), а также динамикой конечного диастолического объема КДО ЛЖ и параметрами ремоделирования ЛЖ отмечено не было.

В нашем исследовании наблюдалось некоторое снижение уровня галектина-3 плазмы после проведенной терапии. Это может быть связано с менее выраженной тяжестью ХСН (NYHA II–III ФК) и относительно невысоким начальным уровнем галектина-3 (9,32 нг/мл) у исследуемой группы пациентов, что являлось особенностью выборки. Низкий уровень галектина-3 может свидетельствовать о наличии менее выраженного, потенциально обратимого фиброза миокарда.

Согласно результатам настоящего исследования уровни галектина-3 ассоциировались с почечной дисфункцией, часто сопровождающей ХСН. Эти сведения соответствуют данным крупных международных исследований DEAL-HF, COACH [13, 20]. Данный результат представляет интерес, поскольку повышенные уровни галектина-3 также могут быть связаны с ренальным фиброзом [21]. Известно, что почечная дисфункция является мощным прогностическим фактором ХСН и играет значимую роль в ее патофизиологии. Исходя из этого, можно сделать предположение о том, что медиатором процессов кардиального и ренального фиброобразования может являться галектин-3.

В настоящее время доступны данные о совместном применении галектина-3 и натрийуретических пептидов у пациентов с ХСН [13]. В комплексной диагностике ХСН определение галектина-3 может являться дополнительным критерием, подтверждающим наличие фиброза миокарда, а также имеющим дополнительное прогностическое значение. Каждый из маркеров дает определенную независимую информацию о прогнозе таких пациентов. Применение галектина-3 в клинической практике может расширять возможности кардиолога в диагностике и оценке риска больных ХСН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 336 с.
2. Ho JE, Liu C, Lyass A et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(14): 1249-1256.
3. Агеев Ф.Т., Азизова А.Г. Галектин-3 – новый биохимический маркер сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2011, 12 (2): 108–114.
4. Николаева М.В., Кургузова Д.О. Механизм образования натрийуретического пептида у больных ХСН. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*, 2015, 4-5.
5. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 5060–5.
6. Liu YH, d'Ambrosio M, Liao TD, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, et al. N-Acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growthregulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296: H404–12.
7. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, 2010, 7: 1-8.
8. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*, 2004, 110: 3121–8.
9. Tang WH, Shrestha K, Shao Z, Borowski AG, Troughton RW, Thomas JD, et al. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am J Cardiol*, 2011, 108: 385–90.
10. Ueland T, Aukrust P, Broch K, Aakhus S, Skardal R, Muntendam P, et al. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. *Int J Cardiol*, 2011, 150: 361–4.
11. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14: 74–81.
12. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013, 14(7): 379–472.
13. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(5): 323–328.
14. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(1): 72–78.
15. Biomarker Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end-points: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69(3): 89–95.
16. O'Hanlon R et al. The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *J Card Fail*, 2007 Feb, 13(1): 50-5.
17. McCullough PA et al. Galectin-3: A Novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med*, 2011, 12(4): 200-210.
18. Calvier L et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(1): 67–75
19. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-Andre de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(2): 103–110.
20. De Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann. Med.*, 2011, 43(1): 60–68.
21. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol*, 2008, 172: 288-298.



**РЕПРЕНТ**

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ  
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ  
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
info@reprent.ru

www.remedium.ru